

소아 *Helicobacter pylori* 감염에서 위 상피세포의 증식과 세포사

분당제생병원 소아과, ¹연변중양병원 병리과,
이화여자대학교 의과대학 ²병리학교실, ³소아과학교실

정지아 · 김 철¹ · 한운섭² · 서정완³

Gastric Epithelial Cell Proliferation and Apoptosis in Children with *Helicobacter pylori* Infection

Ji Ah Jung, M.D., Jin Zhe, M.D.¹, Woon Sup Han, M.D.² and Jeong Wan Seo, M.D.³

Department of Pediatrics, Pundang Jesaeng General Hospital, Sungnam, Korea,
Department of ¹Pathology, Cancer Hospital, Yanbian Jilin, China,
Departments of ²Pathology and ³Pediatrics, Ewha Womans University
College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Dysregulation of gastric epithelial cell proliferation and apoptosis are important in development of ulcer, atrophy and neoplasia in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The aim of this study was to investigate the effect of infection of *H. pylori* on gastric epithelial cell proliferation and apoptosis in children.

Methods: Histological grading by updated Sydney system, PCNA immunostaining and TUNEL method were performed in *H. pylori* positive (N=58) and negative (N=40) gastric biopsy specimens.

Results: In *H. pylori* positive children, there were significantly higher grade of polymorphonuclear neutrophil activity ($P=0.000$), chronic inflammation ($P=0.000$), epithelial damage ($P=0.000$) and lymphoid follicles ($P=0.000$) than in *H. pylori* negative children. Intestinal metaplasia was not seen in *H. pylori* positive children. PCNA index was significantly different between *H. pylori* positive children (67.8 ± 18.13) and *H. pylori* negative children (54.8 ± 14.46 , $P=0.000$). There was positive correlation between PCNA index and *H. pylori* density ($r=0.277$, $P=0.007$), polymorphonuclear neutrophil activity ($r=0.280$, $P=0.007$) and chronic inflammation ($r=0.284$, $P=0.006$). Apoptosis index of *H. pylori* positive children (0.44 ± 0.447) was significantly higher than of *H. pylori* negative children (0.14 ± 0.196 , $P=0.000$). There was positive correlation between apoptosis index and *H. pylori* density ($r=0.472$, $P=0.000$), polymorphonuclear neutrophil activity ($r=0.370$, $P=0.001$) and chronic inflammation ($r=0.483$, $P=0.000$). There was positive correlation between PCNA index and apoptosis index ($r=0.353$, $P=0.003$).

접수 : 2002년 2월 15일, 승인 : 2002년 3월 7일

책임저자 : 서정완, 158-710, 서울시 양천구 목동 911-1, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-650-5573, 650-5141, Fax: 02-653-3718, E-mail: jwseo@ewha.ac.kr

Conclusion: The PCNA and apoptosis index in *H. pylori* positive children were significantly higher than in *H. pylori* negative children. This study suggested that gastric epithelial cell proliferation and apoptosis are important to pathogenesis of *H. pylori* infection in children. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 5: 1~10**)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Gastric epithelial cell, Proliferation, Apoptosis, Children

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 감염은 무증상에서 위염, 소화성 궤양까지 임상양상이 다양하며, 위암의 주된 발암인자(grade I carcinogen)로 분류되고 있다¹⁾. 세계 인구의 절반 정도가 *H. pylori*에 감염된 것으로 추정되나, 이중 일부에서만 위암이나 소화성 궤양 등의 질병으로 진행된다²⁾. 이러한 *H. pylori*의 병인으로 균의 병독 인자, 숙주 요인 및 환경 등이 연구되고 있다. 균의 병독 인자로는 urease, 편모, adhesin 등과 *cagA*, *vacA*, *iceA* 등의 유전자가 있으며, 숙주 요인으로는 위점막 방어벽과 위산도의 항상성, cytokines, mucin, gastrin, somatostatin, ABO 혈액형과 HLA형 등이다. 최근에는 위 상피세포 증식(proliferation)과 세포사(apoptosis)의 변화가 *H. pylori*의 병인으로 중요시되고 있다^{3,4)}.

위 상피세포는 정상적으로 세포 증식과 세포사의 과정을 거쳐 약 5일만에 새로운 세포로 대체되는데⁵⁾, *H. pylori* 감염 시에는 세포 증식과 세포사의 불균형이 초래된다. *H. pylori* 감염 시에는 세포사가 증가하면서 보상적으로 세포 증식이 증가하고^{3,4,6)}, 박멸치료 후에는 세포사와 세포 증식이 동시에 감소하므로 이는 가역적인 반응으로 생각된다^{3,4)}. 그러나, *H. pylori* 감염 초기에 세포사가 증가하고 세포 증식이 없으면 위축, 궤양 등의 점막 손상이 생기며^{7,8)}, 감염이 장기간 지속되면 세포사보다 세포 증식이 더 증가하거나^{7,8)}, 세포사의 조절불능, 세포사의 저하로 암이 발생한다고 추정되고 있다⁹⁻¹¹⁾.

성인에서는 음주, 흡연, 비스테로이드성 항염제 복용 등의 자극으로 인한 만성 위염이 흔히 동반되어 *H. pylori*의 역할이 불분명하다. 그러나, 소아는 이러한 점막의 자극이 거의 없고, 소아기에 *H. pylori*에 감염되어 치료하지 않으면 감염 상태가 평생 지속되므로¹²⁾, 소아는 *H. pylori* 감염의 자연 경과와 단기간의 영향을 연구하기에 적합한 대상이다. 소아에서 *H. pylori*에 의한 위 상피세포 증식과 세포사에 대한 연구는 거의 없다. Jones 등¹³⁾은 소아기에 *H. pylori*에 감염되면 세포 증식과 세포사가 유의하게 증가하며, 이는 *cagA* 유전자와의 관련이 없음을 처음으로 보고하였다.

이에 저자들은 *H. pylori* 감염 양성과 음성 소아에서 조직 소견과 세포 증식 및 세포사 지표를 비교하여 소아 *H. pylori* 감염에서 위 상피세포 증식과 세포사의 정도를 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 5월부터 2001년 6월까지 이화여자대학교 목동병원 소아과에서 소화기 증상으로 상부 위장관 내시경(EVIS XQ 200과 EVIS p230, Olympus, Japan)을 시행하여, 유문 2 cm 이내에서 3개 이상의 위 조직을 생검하였다. 한 개는 신속요소분해효소검사(CLO, Delta West Pty Ltd, Australia)에 사용하였고, 한 개는 hematoxylin-eosin 염색과 Giemsa 염색에 이용하고 남은 조직은 파라핀 블록으로 보관하였으며, 한 개는 PCR 검사를 위해 -70°C에 급속 냉동 보관하였다. *ureC* PCR¹⁴⁾과 CLO 검사

및 조직학적 검사를 시행하여 세 종류의 검사가 모두 양성인 58예를 *H. pylori* 감염 양성으로 진단하였다. *H. pylori* 감염 음성은 세 검사가 모두 음성인 환자 중 40예를 무작위로 추출하여 대조군으로 하였다.

대상 환자의 연령과 성별은 감염 양성군에서는 연령 3~16세(정중값 10세), 남아 26예, 여아 32예

이었고, 대조군은 연령 1~16세(정중값 10세), 남아 16예, 여아 24예이었다.

2. 방법

1) 조직 소견: 위생검 조직으로 hematoxylin-eosin 염색과 Giemsa 염색을 시행하여 한 명의 병리과 전문의가 개정된 시드니 체계¹⁵⁾에 따라 판독하였

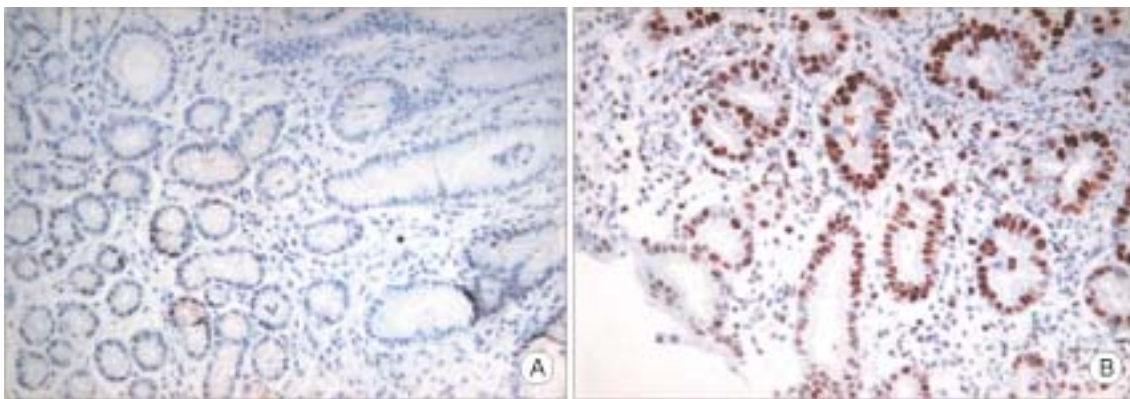


Fig. 1. PCNA immunostaining of the gastric mucosa. (A) Normal gastric mucosa is expressing PCNA in the nuclei of cell of the gland (PCNA stain, $\times 200$). (B) Number of the PCNA-positive nuclei is increased in *H. pylori* positive gastritis (PCNA stain, $\times 200$).

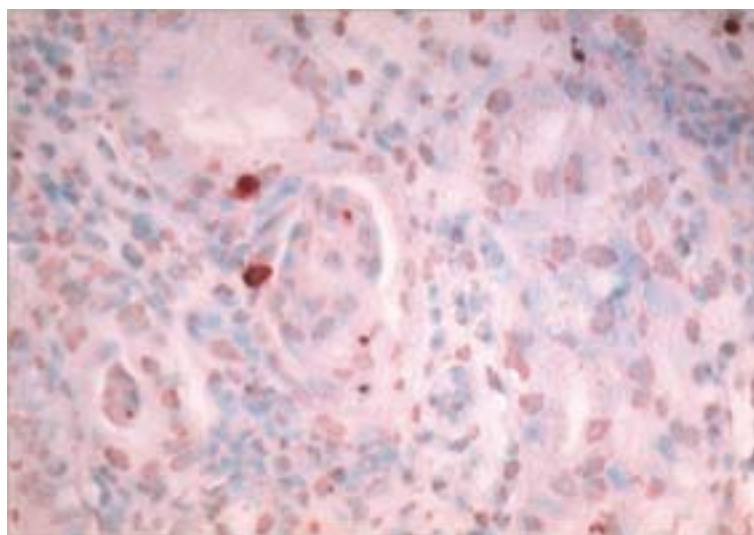


Fig. 2. Immunohistochemical staining by TUNEL method for the detection of apoptosis. Several apoptosis positive cells by TUNEL method in *H. pylori* positive gastritis are seen (TUNEL method, $\times 400$).

다. *H. pylori* 밀도, 다핵형 중성구의 활동성, 만성 염증 및 장형화생(intestinal metaplasia)의 정도를 정상, 경증, 중등증, 중증으로 분류하여 0에서 3등급으로 점수화하였고, 상피손상(epithelial damage)과 림프여포(lymphoid follicle)의 유무를 관찰하였다.

2) 세포 증식: *H. pylori* 감염 양성 53예, 음성 40예에서 proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 염색을 시행하였다. 보관된 위생검 조직의 파라핀 블록을 4 μ m의 두께로 박절하여 파라핀을 제거하고 흡수 과정 후에 3%의 H₂O₂로 8분 동안 처리하고 정상 말 혈청(Novostain universal quick kit, Nova castra, UK)과 20분 동안 반응시켰다. 1 : 100으로 희석한 PCNA 항체(Nova castra, UK)와 40분 동안 반응시키고, tris buffer로 2회 세척하였다. biotin이 결합된 2차 항체(Novostain universal quick kit, Nova castra, UK)로 25분 동안 작용시키고, tris buffer로 2회 세척한 후, streptavidin peroxidase complex (Novostain universal quick kit, Nova castra, UK)를 25분 동안 반응시키고 tris buffer로 2회 세척하였다. Hematoxylin으로 대조 염색을 시행하였다. 최소 500개 이상의 상피세포를 세어서 상피세포 100개에 대한, 핵이 갈색으로 염색된 양성 세포의 수를 세포 증식 지표(PCNA index)로 하였다(Fig. 1).

3) 세포사: *H. pylori* 감염 양성 51예, 음성 21예에서 in situ terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling 법(TUNEL; Mestain Apoptosis Kit II, Medical and Biological Laboratories

Co., Japan)을 시행하였다. 보관된 위생검 조직의 파라핀 블록을 4 μ m의 두께로 박절하고 파라핀을 제거한 후에 100%, 90%, 80% 알코올로 처리한 후 증류수로 흡수시켰다. Phosphate-buffered solution (PBS)을 가하고 37°C에서 30분 동안 반응시키고 1 : 24 proteinase K로 37°C에서 30분 동안 반응시킨 후 증류수로 각 2분씩 4번 세척하였다. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) buffer II (Medical and Biological Laboratories Co., Japan)로 15분 동안 처리한 후에 TdT solution (TdT buffer II 45 mL, Biotin-dUTP 2.5 mL, TdT 2.5 mL, Medical and Biological Laboratories Co., Japan)을 가한 후에 37°C에서 60분 동안 배양시켰다. 1 : 10 TB solution (Medical and Biological Laboratories Co., Japan)으로 15분 동안 처리한 후에 증류수로 각 2분씩 4번 세척하였다. PBS로 다시 세척하고, streptavidin peroxidase complex (Medical and Biological Laboratories Co., Japan)를 20분 동안 반응시켰다. PBS로 각 5분씩 3회 세척하고 3-3-diaminobenzidine (DAB)과 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC)로 발색하였고, methyl green으로 대조 염색을 시행하였다. 최소 500개 이상의 상피세포를 세어서 상피세포 100개에 대한 세포사 양성 세포의 수를 세포사 지표(apoptosis index)로 하였다(Fig. 2).

4) 통계분석: PC-SAS Release 6.12[®] (SAS Institute Inc. Cary, NC)를 이용하여 Fisher's exact 검정, Wilcoxon rank sum 검정, Kruskal-Wallis 검정, Spear-

Table 1. Histologic Findings of *H. pylori* Positive and Negative Children

Histologic parameters	<i>H. pylori</i> (+) N=58				<i>H. pylori</i> (-) N=40				P value*
	0	1	2	3	0	1	2	3	
Grade [†]									
<i>H. pylori</i> density	0	17	24	17	40	0	0	0	0.000
PMN [‡] neutrophil activity	5	19	25	9	35	4	0	1	0.000
Chronic inflammation	2	8	37	11	7	26	6	1	0.000
Intestinal metaplasia	58	0	0	0	34	5	0	1	0.004

*: P value; *H. pylori* positive vs *H. pylori* negative, [†]: Grade 0; normal, 1; mild, 2; moderate, 3; marked, [‡]: PMN; polymorphonuclear

man 상관 분석으로 *P*값이 0.05 미만인 경우에 유의성이 있다고 판정하였다.

예(2.5%) 순이었다.

2. 조직 소견

결 과

1. 내시경 소견

상부 위장관 내시경 소견은 *H. pylori* 감염 양성 소아에서 결절성 위염이 32예(55.2%)로 가장 많았고, 위궤양 10예(17.2%), 십이지장 궤양 6예(10.3%), 발적성 위염 3예(5.2%), 미란성 위염 1예(1.7%)이었으며, 정상 6예(10.3%)이었다. *H. pylori* 감염 음성은 정상 소견이 15예(37.5%)로 가장 많았고, 발적성 위염 8예(20.0%), 미란성 위염 6예(15.0%), 식도염 4예(10.0%), 십이지장염 3예(7.5%), 십이지장 궤양 2예(5.0%), 위궤양 1예(2.5%), 결절성 위염 1

H. pylori 감염 양성에서 균의 밀도는 경증 17예(29.3%), 중등증 24예(41.4%), 중증 17예(29.3%)이었으며 감염 음성에서보다 다핵형 중성구의 활동성(*P*=0.000), 만성 염증(*P*=0.000)이 유의하게 높았다. 장형화생은 *H. pylori* 감염 양성에서는 관찰되지 않았고, 감염 음성 6예(15.0%)에서 관찰되었는데, 경증 5예, 중증 1예였다(Table 1). 상피손상은 *H. pylori* 감염 양성에서 42예(72.4%), 감염 음성에서 14예(35.0%)로 양성에서 유의하게 많았다(*P*=0.000). 림프여포는 *H. pylori* 감염 양성에서 30예(51.7%), 감염 음성에서 8예(20.0%)로 감염 양성에서 유의하게 많았다(*P*=0.002)(Table 2). *H. pylori* 밀도가 증가할수록 다핵형 중성구의 활동성(*r*=0.781, *P*=0.000)과 만성 염증(*r*=0.719, *P*=0.000)의 정도가 심하였다(Table 3).

3. 세포 증식 지표와 세포사 지표

세포 증식 지표는 *H. pylori* 감염 양성에서 67.8 ±18.13, 음성에서 54.8±14.46으로 감염 양성에서 음성보다 유의하게 높았다(*P*=0.000). 세포사 지표

Table 2. Epithelial Damage and Lymphoid Follicle of *H. pylori* Positive and Negative Children

	<i>H. pylori</i> (+) N (%)	<i>H. pylori</i> (-) N (%)	<i>P</i> value
Epithelial damage	42/58 (72.4)	14/40 (35.0)	0.000
Lymphoid follicle	30/58 (51.7)	8/40 (20.0)	0.002

Table 3. Correlation among Histologic Findings

Histologic parameters	<i>H. pylori</i> density	PMN neutrophil activity	Chronic inflammation
<i>H. pylori</i> density	0.781 (0.000)		
PMN neutrophil activity	0.719 (0.000)	0.678 (0.000)	
Chronic inflammation	-0.273 (0.008)	-0.151 (0.150)	0.019 (0.857)

Data are presented as *r* value (*P* value).

Table 4. PCNA Index and Apoptosis Index of *H. pylori* Positive and Negative Children

	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	<i>P</i> value
PCNA index	67.8±18.13 (N=53)	54.8±14.46 (N=40)	0.000
Apoptosis index	0.44±0.447 (N=51)	0.14±0.196 (N=21)	0.000

Data are presented mean±SD.

Table 5. Correlation between Histologic Findings and PCNA Index and Apoptosis Index

Histologic parameters	PCNA Index	Apoptosis Index
<i>H. pylori</i> density	0.277 (0.007)	0.472 (0.000)
PMN neutrophil activity	0.280 (0.007)	0.370 (0.001)
Chronic inflammation	0.284 (0.006)	0.483 (0.000)

Data are presented as r value (P value).

는 *H. pylori* 감염 양성에서 0.44 ± 0.447 , 음성에서 0.14 ± 0.196 으로 감염 양성에서 음성보다 유의하게 높았다($P=0.000$, Table 4).

세포 증식 지표는 *H. pylori* 밀도가 증가할수록 ($r=0.277$, $P=0.007$), 다핵형 중성구의 활동성이 증가할수록($r=0.280$, $P=0.007$), 만성 염증이 증가할수록 ($r=0.284$, $P=0.006$) 증가하였다. 세포사 지표는 *H. pylori* 밀도가 증가할수록($r=0.472$, $P=0.000$), 다핵형 중성구의 활동성이 증가할수록($r=0.370$, $P=0.001$), 만성 염증이 증가할수록($r=0.483$, $P=0.000$) 증가하였다(Table 5). 세포 증식 지표와 세포사 지표는 상피손상의 유무, 림프여포의 유무에 따라 차이가 없었고, 나이와 내시경 소견(위염, 궤양성 질환, 정상)에 따라 유의한 차이가 없었다. 세포 증식 지표가 증가할수록 세포사 지표는 증가하였다($r=0.353$, $P=0.003$, Fig. 3).

고 찰

*H. pylori*는 나선형의 그람 음성균으로, 다량의 요소분해효소가 있어 요소를 분해하여 암모니아를 형성하여 주위를 염기성 환경으로 변화시켜 강한 위산에서 살아 남는다. 점막을 침범하지는 못하나, 점액층과 상피세포의 세포간 결합 부위에 존재하며 편모(flagella)가 있어 운동성이 활발하다¹⁶⁾. *H. pylori*의 병인에는 urease, 편모, 유전형 등 균 자체의 인자 뿐 아니라 위점막 방어벽과 위산도의 항상성, cytokines, mucin, gastrin, somatostatin, ABO 혈액형, HLA형 등의 숙주 요인과 환경 요인 등이 관여한다. 최근에는 위 상피세포 증식과 세포사의

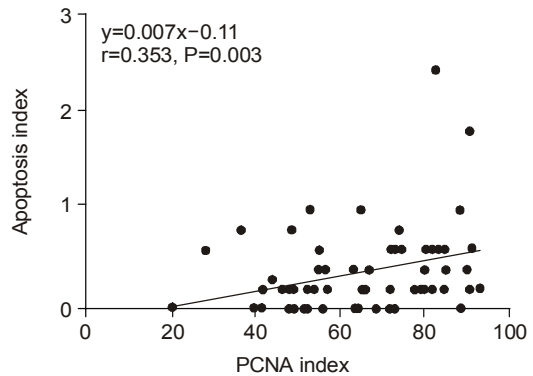


Fig. 3. Correlation between PCNA index and apoptosis index.

변화가 *H. pylori* 감염의 중요한 병인으로 생각되고 있다.

*H. pylori*에 감염되면 세포사가 유발되고 이에 대한 보상작용으로 세포가 증식한다¹⁷⁻¹⁹⁾. 세포사와 세포 증식의 증가는 *H. pylori* 제균요법 후에 감소하므로 가역적인 것으로 보고 있다^{3,4,20-23)}. 이때 세포사만큼 세포 증식이 유발되지 못하여 궤양이나 위축 등의 점막 손상이 오기도 하고, 감염이 만성으로 지속되어 세포사와 세포 증식의 균형이 깨지면서 세포사가 지나치게 증가하여도 궤양이나 위축으로 발전할 수 있다¹⁷⁾. 또한 *H. pylori* 감염이 오래 지속되어 세포사보다 세포 증식이 더 증가하거나^{7,8)}, 세포사의 조절 이상으로 인한 세포사의 저하로 암이 발생한다고 추정되고 있다^{8,24,25)}.

위 상피세포 증식과 세포사에 관한 성인에서의 보고는 대부분이 *H. pylori* 감염 시에 세포사에 대한 보상 작용의 결과로 세포 증식이 증가한다고 하였다^{6,7,11,19,26-30)}. 국내 성인을 대상으로 한 연구에서 이 등³¹⁾은 *H. pylori* 감염 유무에 따라 PCNA 발현의 차이가 없었다고 하였고, 정 등²¹⁾은 세포사만 유의하게 증가하고 세포 증식에서는 차이를 볼 수 없었다고 하였다. 장 등⁷⁾과 방 등²⁰⁾은 *H. pylori* 감염 양성에서 세포사와 세포 증식이 유의하게 증가함을 보고하였다. 소아에서 *H. pylori*에 의한 위 상피세포 증식과 세포사에 대한 연구는 거의 없다. Jones 등¹³⁾이 소아에서 세포 증식과 세포사가 *H.*

pylori 감염 시에 유의하게 증가한다고 하였다.

세포증식을 알아보는 데는 titrated thymidine, bromodeoxyuridine (BrdU), Ki-67 및 PCNA를 이용한 방법들이 있다. 본 연구에 이용한 PCNA는 G1, S 그리고 G2 세포주기에 만들어지며 S 주기에서 가장 많이 합성되는 36 KD의 핵단백으로 세포주기를 조절하는 단백질로 알려져 있다³². PCNA 염색은 간단하고 재현성이 있으며 세포증식을 잘 반영하는 방법이다.²⁰ 세포사는 원형질막의 수포 형성, 염색체 농축, DNA 파열과 같은 괴사와는 다른 특징적인 형태학적, 생화학적 변화로 세포사를 확인한다⁹. 본 연구에서 시행한 TUNEL 방법은 분절화된 DNA의 3'-OH 끝단을 terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)를 이용하여 digoxigenin 등이 표지된 dUTP를 결합시켜 세포사된 세포를 관찰하는 방법이다³³.

본 연구에서는 *H. pylori* 감염 소아에서 세포 증식 지표와 세포사 지표가 유의하게 증가함을 관찰하여, *H. pylori* 감염 소아에서 위 상피세포 증식과 세포사가 같이 증가함을 알 수 있었다. 또한 세포 증식 지표와 세포사 지표는 유의한 상관성을 보여 위 상피세포 증식과 세포사는 균형을 이루면서 증가함을 알 수 있었다. 세포사만큼 세포 증식이 유발되지 못하거나 감염이 만성으로 지속되어 세포사와 세포 증식의 균형이 깨지면서 세포사가 지나치게 증가할 때 궤양이나 위축 등의 점막 손상이 온다고 하였는데¹⁷, 본 연구에서는 세포 증식과 세포사는 내시경 소견(위염, 궤양성 질환, 정상 소견)에 따른 차이가 없었다. 이는 소아에서 궤양성 질환의 유병률이 적어서일 것으로 생각되며 더 많은 수의 환아를 대상으로 연구되어야 할 것이다. 또한 소아에서 성인에서보다 *H. pylori* 감염에 잘 대응하여 세포사와 세포증식이 균형을 이루면서 증가하므로 궤양이나 위축 등의 병변이 적다고 추론할 수도 있다.

소아의 *H. pylori* 감염의 조직 소견은 성인보다 다핵형 중성구보다 단핵구의 침윤이 많으며, 림프 여포가 관찰된다^{34~37}. 국내 소아를 대상으로 한 연구에서는 *H. pylori* 감염 소아가 감염되지 않은

소아에 비해 다핵형 중성구와 단핵구 침윤의 정도가 심하며 장형화생(intestinal metaplasia)은 관찰되지 않았고^{38,39}, 림프 여포는 42.5%, 상피손상은 25%로, *H. pylori* 밀도가 높아질수록 단핵구 침윤의 등급이 높아진다고 보고하였다³⁸. 본 연구에서는 *H. pylori* 감염 소아에서 다핵형 중성구의 활동성과 만성 염증(단핵구 침윤)이 유의하게 증가하였고, 상피손상은 72.4%, 림프여포는 51.7%였고, *H. pylori* 밀도가 증가할수록 다핵형 중성구의 활동성과 만성 염증의 정도가 심하였다.

장형화생은 위점막의 손상에 대한 반응으로 위선의 상피세포가 장형의 상피세포로 바뀌는 것으로, 소아에서는 성인보다 적게 보고되었다. *H. pylori*는 위점막에서만 생존하는 세균으로 십이지장이나 식도에서는 십이지장 궤양에서 위상피화생(gastric metaplasia)이 일어난 십이지장 점막 부위와 식도가 위점막상피로 변화된 Barrett 식도에서 발견되는 균이다. 장형화생으로 점액분비세포가 장형흡수세포나 배세포로 변한 병변에서는 *H. pylori*가 발견되지 않으며, 광범위한 장형화생이 유발된 후에는 *H. pylori*가 음성이라고 하였다⁴⁰. 본 연구에서는 *H. pylori* 감염 양성에서는 장형화생이 발견되지 않았다.

위 상피세포 증식, 세포사와 조직 소견과의 관계에 대해서는 Lynch 등²⁶은 위 상피세포의 증식이 증가할수록 *H. pylori* 밀도, 다핵형 중성구의 활동성, 만성 염증이 증가하여, 세포 증식을 *H. pylori*에 의한 염증 반응의 결과로 보았으며, Moss 등³은 세포사 지표와 조직 소견과는 상관성이 없었다고 하였다. 본 연구에서는 세포 증식 지표와 세포사 지표가 같이 균의 밀도와 다핵형 중성구의 활동성, 만성 염증이 증가할수록 증가하여, 소아에서 증가된 세포 증식과 세포사는 *H. pylori*에 의한 염증 반응의 결과로 생각된다.

결론적으로, *H. pylori* 감염 소아에서 세포 증식 지표와 세포사 지표가 유의하게 증가하였으며 상관성도 유의하였다. 또한 세포 증식 지표와 세포사 지표는 *H. pylori* 밀도와 다핵형 중성구의 활동성, 만성 염증이 증가할수록 증가하였다. 이는 소아에

서 위 상피세포 증식과 세포사가 *H. pylori*의 병인에 중요함을 시사하며, 앞으로 세포 증식과 세포사의 기전, 유발 요인 외에 다른 병독 인자와의 관련성에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적: 소아기는 알코올이나 약물 등에 의한 자극이 거의 없는 시기로 *H. pylori* 감염의 자연 경과와 단기간의 영향을 연구하기에 적합한 시기이다. 최근 *H. pylori* 감염의 기전으로 중요시되고 있는 위 상피세포 증식과 세포사에 대해 소아에서 알아보 고자 하였다.

방법: 1996년 5월부터 2001년 6월까지 이화여자 대학교 목동병원 소아과에서 소화기 증상으로 내 시경을 시행하여 *H. pylori* 감염으로 진단된 58예와 감염 음성 40예를 대상으로 하였다. *H. pylori* 감염 양성은 조직학적으로 *H. pylori* 균이 관찰되고, CLO 검사와 *ureC* PCR이 전부 양성인 경우로 하였다. 위생검 조직에서 개정된 시드니 체계를 이용하여 조직 소견을 분석하고, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 발현으로 위 상피세포 증식의 정도를, in situ terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 방법으로 세포사의 정도를 조사하였다.

결과:

1) *H. pylori* 감염 양성에서 다핵형 중성구의 활동성($P=0.000$), 만성 염증($P=0.000$), 상피손상($P=0.000$), 림프여포($P=0.000$)의 정도가 감염 음성에 비하여 유의하게 높았다. *H. pylori* 감염 양성에서 장형화생은 관찰되지 않았다.

2) *H. pylori* 감염 양성에서 세포 증식 지표는 67.8 ± 18.13 으로, 음성 54.8 ± 14.46 에 비하여 유의하게 높았다($P=0.000$). 세포 증식 지표는 *H. pylori* 밀도가 증가할수록($r=0.277$, $P=0.007$), 다핵형 중성구의 활동성이 증가할수록($r=0.280$, $P=0.007$), 만성 염증이 증가할수록($r=0.284$, $P=0.006$) 증가하였다.

3) 세포사 지표는 *H. pylori* 감염 양성에서 0.44 ± 0.447 , 음성에서 0.14 ± 0.196 으로 감염 양성에서

음성보다 유의하게 높았다($P=0.000$). 세포사 지표는 *H. pylori* 밀도가 증가할수록($r=0.472$, $P=0.000$), 다핵형 중성구의 활동성이 증가할수록($r=0.370$, $P=0.001$), 만성 염증이 증가할수록($r=0.483$, $P=0.000$) 증가하였다.

4) 세포 증식 지표가 증가할수록 세포사 지표는 유의하게 증가하였다($r=0.353$, $P=0.003$).

결론: *H. pylori* 감염 소아에서 세포 증식 지표와 세포사 지표가 유의하게 증가하였으며 상관성도 유의하였다. 이는 소아에서 위 상피세포 증식과 세포사가 *H. pylori*의 병인에 중요함을 시사하며, 앞으로 세포 증식과 세포사의 기전, 유발 요인 외에 다른 병독 인자와의 관련성에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) World Health Organization. Infection with *Helicobacter pylori*. IACR monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1997;61:177-240.
- 2) Rowland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. Pediatric gastrointestinal disease. 3rd ed. Hamilton: BC Decker, 2000:395-94.
- 3) Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. Gut 1996;38:498-501.
- 4) Jang TJ, Lee JI, Kim JR, Kim DH, Bae SH. Decreased gastric proliferation of foveolar epithelial cells after the eradication of *Helicobacter pylori*. J Korean Med Sci 1997;12:421-6.
- 5) Crawford JM. The gastrointestinal tract: Stomach. In: Cotrans RS, Qumar V, Robbins SL, eds. Pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:767-83.
- 6) Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, Makarov V, Hanzely Z, Perez-Perez GI, et al. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with *cagA*⁺ *Helicobacter pylori* strains. Cancer Res 2001;61:1406-11.
- 7) Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 2000;35:265-71.

- 8) Suzuki H, Ishii H. Role of apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal injury. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(Suppl):D46-54.
- 9) Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995;267:1456-62.
- 10) Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, Petridou E, Papa-theodorou G, Theocharis S, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. Dig Dis Sci 1999;44:487-93.
- 11) Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Perez-Perez GI, Wang S, Miller GG, et al. *Helicobacter pylori* cagA⁺ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. J Natl Cancer Inst 1997;89:863-8.
- 12) Langenberg W, Rauws EA, Houthoff HJ, Oudbier JH, van Bohemer CG, Tytgat GN, et al. Follow-up study of individuals with untreated *Campylobacter pylori*-associated gastritis and of non-infected persons with non-ulcer dyspepsia. J Infect Dis 1988;157:1245-9.
- 13) Jones NL, Shannon PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. Am J Pathol 1997;151:1695-703.
- 14) Labigne A, Cussac V, Courcoux P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter pylori* genes responsible for urease activity. J Bacteriol 1991;173:1920-31.
- 15) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis; the updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
- 16) 서정기. 소아의 *Helicobacter pylori* 감염. 대한소아소화기영양학회지 1998;1:9-18.
- 17) Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RP, Bock CT, Trautwein C, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: Evidence for a major role of apoptosis. Gastroenterology 1997;113:1836-47.
- 18) Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PW. *Helicobacter pylori* increases proliferation of gastric epithelial cells. Gut 1996;38:19-22.
- 19) Yamaguchi T, Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, Iwasaki A, Arakawa Y. Gastric epithelial cell proliferation and apoptosis in *Helicobacter pylori*-infected mice. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:68-73.
- 20) 방춘상, 최명규, 김진일, 한석원, 정인식, 박두호 등. *Helicobacter pylori* 감염이 아포토시스, Bcl-2 및 세포 증식에 미치는 영향. 대한소화기학회지 1999;34:10-20.
- 21) 정상수, 박효진, 정병천, 채보원, 이관식, 이상인 등. *Helicobacter pylori* 감염과 세포증식 및 세포사멸간의 관계. 대한소화기학회지 1998;32:427-34.
- 22) Cahill RJ, Xia H, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* infection on gastric epithelial cell proliferation. Dig Dis Sci 1995;40:1627-31.
- 23) Brenes F, Ruiz B, Correa P, Hunter F, Rhamakrishnan T, Fonstham E, et al. *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre- and post-eradication indices of proliferating cell nuclear antigen. Am J Gastroenterol 1993;88:1870-5.
- 24) Panella C, Ierardi E, Polimeno L, Balzano T, Ingrosso M, Amoroso A, et al. Proliferative activity of gastric epithelium in progressive stages of *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci 1996;41:1132-8.
- 25) Shirin H, Sordillo EM, Kolevska TK, Hibshoosh H, Kawabata Y, Oh SH, et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection induces an apoptosis-resistant phenotype associated with decreased expression of p27^{kip1}. Infect Immun 2000;68:5321-8.
- 26) Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Jackson P, Moayyedi P, Dixon MF, et al. Correlation between epithelial cell proliferation and histological grading in gastric mucosa. J Clin Pathol 1999;52:367-71.
- 27) Piotrowski J, Piotrowski E, Skrodzka D, Slomiany A, Slomiany BL. Induction of acute gastritis and epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. Scand J Gastroenterol 1997;32:203-11.
- 28) von Herbay A, Rudi J. Role of apoptosis in gastric epithelial turnover. Microsc Res Tech 2000;48:303-11.
- 29) Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. Lancet 1993;341:1251-4.
- 30) Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection, a paradigm for chronic mucosal inflammation: pathogenesis and implications for eradication and prevention. Adv Intern Med 1996;41:85-117.
- 31) 이옥재, 최종상, 이대일. 위점막 조직에서 *Helicobacter pylori* 감염과 PCNA 발현 및 림프세포의 형성과의 관계. 대한소화기학회지 1997;29:17-24.
- 32) Waseem NH, Lane DP. Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Structural conservation and the detection of a nucleolar

- form. J Cell Sci 1990;96:121-9.
- 33) Mesner PW, Kaufmann SH. Methods utilized in the study of apoptosis. In: Kaufmann SH, ed. Apoptosis; Pharmacological implications and therapeutic opportunities. Advances in Pharmacology: Academic Press, 1997;41:57-87.
- 34) Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN, Carvalho AS, Barbosa AJ, Oliveira CA, et al. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:178-81.
- 35) Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, Bullpitt P, Daskalopoulos G, Carrick J, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:120-5.
- 36) Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. Dig Dis Sci 1991; 36:417-23.
- 37) Prieto G, Polanco I, Larrauri J, Rota L, Lama R, Carrasco S. *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:420-5.
- 38) 이희수, 기만성, 장자준, 서정기. 소아 *Helicobacter pylori* 위염의 내시경 및 병리소견 분석. 대한소화기 학회지 2000;36:10-9.
- 39) 서정완, 한운섭. 소아 *Helicobacter pylori* 위염의 조직학적 연구. 소아과 1996;39:811-20.
- 40) Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*- associated gastric pathology. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:59-72.
-