

Helicobacter pylori 감염과 관련된 철 결핍성 빈혈에서 Lactoferrin Sequestration의 역할

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실,
인하대학교 의과대학 ¹병리학교실, ²임상중양연구소

문광빈 · 강창규 · 최연호 · 한혜승¹ · 송순욱²

Lactoferrin Sequestration and Its Contribution to Iron Deficiency Anemia in *Helicobacter pylori* Infected Gastric Mucosa

Kwang Bin Moon, M.D., Chang Kyu Kang, M.D., Yon Ho Choe, M.D.
Hye Seung Han, M.D.¹ and Sun Uk Song, Ph.D.²

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University,
School of Medicine, Seoul, Korea, Departments of ¹Pathology, ²Clinical Research Center,
Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: It is known that lactoferrin serves as a source of iron for *H. pylori* in gastric mucosa. This study was undertaken to investigate the relationship between lactoferrin and *H. pylori* infection coexistent with iron-deficiency anemia by determining the lactoferrin levels in gastric biopsy specimens, and by locating the major sites of lactoferrin expression, according to the presence or absence of iron-deficiency anemia.

Methods: Fifty-five adolescents that underwent gastroduodenoscopy were divided into three groups: NL (n=19) for normal controls, HP (n=15) for patients with *H. pylori*, and IDA (n=21) for patients with *H. pylori* gastritis and coexisting iron-deficiency anemia. Histopathologic features were graded from null to marked on the basis of the Updated Sydney System. The gastric mucosal levels of lactoferrin were measured by immunoassay. Immunohistochemical technique was used to allow identification of the location and quantification of the lactoferrin expression.

Results: Lactoferrin levels in the antrum increased significantly, in proportion to, *H. pylori* density, polymorphonuclear cell infiltration, and chronic inflammation in the histologic specimens. Patients in the HP and IDA groups showed significantly increased mucosal levels of lactoferrin compared with that observed in the normal group (p=0.0001). The lactoferrin level in IDA group tended to be higher than that in the HP group (p=0.2614). The major sites of lactoferrin expression by immunohistochemistry were in glands and neutrophils within epithelium. Lactoferrin was stained

접수 : 2002년 2월 25일, 승인 : 2002년 3월 7일

책임저자 : 최연호, 135-710, 서울 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 소아과

Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043

연구비 지원: 2001년도 서울대학교 의과대학 소아과학교실 지정기금.

weakly in NL, and strongly in HP and IDA.

Conclusion: The lactoferrin sequestration in the gastric mucosa of IDA was remarkable, and this finding seems to give a clue that leads to the clarification of the mechanism by which *H. pylori* infection contributes to iron-deficiency anemia. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 5: 11~18)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Iron-deficiency anemia, Lactoferrin sequestration

서 론

H. pylori 위염은 출혈의 증거가 없이도 청소년기에 철 결핍성 빈혈과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 일부 증례 보고와¹⁻³⁾ 연구에서⁴⁻⁷⁾ *H. pylori* 감염과 철 결핍성 빈혈의 연관성이 최근 발표된 바 있다. 저자들은 과거 연구에서 청소년기에 철 결핍에 쉽게 노출되기 때문에 급속히 성장하는 이 시기에 *H. pylori* 연관성 철 결핍성 빈혈이 종종 발생한다는 가설을 세웠다^{6,7)}. 청소년기에 철 공급이 한계에 이른 상태에서 *H. pylori*가 위장에서 철 흡수 대사에 영향을 미치면 철 결핍이 가속화되어 철 결핍성 빈혈이 발생한다는 것이다. 한 연구에 따르면 성인에서도 혈장 ferritin과 혈색소가 *H. pylori* 감염과 연관이 있음을 보고하였는데 *H. pylori* IgG 항체가 증가된 사람에게서 혈장 ferritin 수치가 감소되었다고 하였다⁸⁾. 그들은 이러한 연관성을 설명하기 위해 여러 가지 가능성을 제안하였다. 첫 번째로 *H. pylori* 감염이 대부분 위장 내의 산도 저하를 유발하므로 철 흡수가 저하되고⁹⁾ 두 번째로 *H. pylori* 감염이 성장을 위해 철을 필요로 하므로 철의 소모량이 증가할 수 있다¹⁰⁾. *H. pylori* 감염이 철 결핍성 빈혈을 일으키는 기전이 명확히 밝혀지지 않았지만 최근 보고는 장관 출혈이나 철의 흡수 장애는 배제되고 *H. pylori* 위염이 철을 국한적으로 격리한다고 설명하고 있다¹¹⁾. Nakao 등은 *H. pylori* 위염환자의 위액과 조직 검체에서 lactoferrin 농도가 증가되어 있고 lactoferrin

의 농도가 위점막의 염증 정도와 밀접한 연관이 있음을 보고하였다^{11,12)}. 또한 Lactoferrin이 *H. pylori*의 철 공급원으로 알려져 있으므로¹⁰⁾ *H. pylori* 연관성 철 결핍성 빈혈 환자의 위점막에서 lactoferrin 값을 측정하는 것이 필수적이라고 하겠다. 따라서 본 연구에서는 lactoferrin과 *H. pylori* 연관성 철 결핍성 빈혈사이의 연관성을 철 결핍성 빈혈의 유무에 따라 위조직 검체에서의 lactoferrin 값을 측정하고 lactoferrin이 발현되는 주요 위치를 확인하는 방법을 통하여 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 만성적 상복부 통증이나 철 결핍성 빈혈이 있어 상부 위장관 내시경을 시행한 환자 59명을 대상으로 하였다. 환자 59명 중 십이지장 궤양이 있었던 1명과 신증후군이나 폐결핵과 같은 전신질환을 가지고 있었던 3명을 제외한 55명을 대상으로 하였고, 이들의 위장이나 십이지장에서 출혈의 증거는 발견되지 않았다. 연령분포는 10세에서 17세까지였다. *H. pylori* 감염은 CLO test (Delta West, Perth, Australia)와 Giemsa 염색 모두에서 *H. pylori* 감염이 확인되는 경우로 정하였으며, 대상자중 36명의 환자가 *H. pylori* 감염으로 확인되었다. 그들 중 21명의 환자에서 혈액학적 검사를 통한 철 결핍성 빈혈이 확인되었는데 철 결핍성 빈혈은 낮은 혈장 ferritin 수치(<12 ng/mL), 낮은 transferrin 포화도(<15%), 낮은 혈색소 수치(<12 g

/dL)가 모두 나타날 때로 정하였다¹³⁾. 철 결핍성 빈혈을 가진 환아에서 대변 잠혈 검사(monoclonal antibody to human hemoglobin, Kit OC Haemodia; Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan)는 음성이었으며, 19명의 환아는 *H. pylori* 감염과 철 결핍성 빈혈이 모두 없었다. 저자들은 55명의 환아들을 세 그룹으로 나누어 NL (n=19)은 정상 대조군, HP (n=15)는 *H. pylori* 감염군, 그리고 IDA (n=21)는 철 결핍성 빈혈과 *H. pylori* 감염 공존군으로 명하였다. 모든 대상 환아에 대하여 보호자로부터 서면 동의를 받고 연구를 시행하였다.

2. 위점막 조직검체

3개의 검체는 위 전정부에서 채취하였다. 첫 번째는 CLO test에 이용하였고 두 번째는 병리과로 보내어 HE (hematoxylin-eosin)염색 후 광학 현미경으로 관찰하였고 마지막 검체는 영하 70도에 보관되어 lactoferrin을 측정하였다.

3. 위염의 정도 분류

Updated Sydney System을 사용하여¹⁴⁾ *H. pylori*의 밀도, 다형핵세포의 활동도, 만성 염증, 위선의 위축 정도, 장상피화생 정도를 기초로 조직병리학적 소견을 없음에서부터 심함까지로 분류하였다.

4. *H. pylori* 박멸

2주간 치료하고 난 뒤 4주 후 *H. pylori* 박멸을 평가하기 위해 상부 위장관 내시경을 재시행 하였는데 치료제로는 bismuth subcitrate (8 mg/kg/day), amoxicillin (50 mg/kg/day), metronidazole (20 mg/kg/day)을 2주간 사용하였다. IDA군중 단 5명만이 내시경을 재 시행하였는데 나머지 *H. pylori* 감염 환아에서는 *H. pylori* 박멸을 평가하는 방법으로 C¹³ urea breath test를 원하였기 때문이었다. 재시행한 조직검체 또한 lactoferrin 측정을 위해 영하 70도에 보관하였다. 혈액소 재평가는 2주간 치료가 끝나고 8주 후에 시행하였다.

5. 조직검체 균질화

조직검체의 균질화는 leupeptin (1 mg/mL), p-amidinophenyl-methanesulphonyl fluoride-hydrochloride (0.1 mM), aprotinin (1 mg/mL), pepstatin-A (1 mg/mL)을 함유한 phosphate-buffered saline 1 mL로 polytron homogenizer (Kinematica, Switzerland)를 사용하였다. 5분 동안 10,000 g에서 원심분리하였고 상층액으로 검사하였다.

6. Lactoferrin 측정

Anti-human lactoferrin 항체(ICN Pharmaceuticals, Inc., Aurora, Ohio, USA)는 bicarbonate buffer (pH 9.4, 0.5 m/mL)로 희석하였고 100 mL를 96-well polystyrene microtiter plate에 넣어 하룻밤 동안 배양하였다. 동일 완충액으로 세 차례 세척한 뒤 1% 소 혈청 알부민이 함유된 phosphate-buffered saline 완충액 속에 상온에서 3시간 동안 보관하여 불특정 결합을 차단하였다. 표준 calibration curve는 ELISA buffer (0.05 M Tris-HCl, pH 7.5, 0.15 M NaCl, 1% bovine serum albumin, 0.1% Tween 20)에 서로 다른 농도의 human lactoferrin을 희석하여 준비하였다. Well을 ELISA 완충액으로 세 차례 세척 후 검체 100 mL와 표본을 well에 넣어 영상 4도에 24시간동안 배양하였다. Well을 ELISA 완충액으로 세 차례 세척 후 rabbit biotin-labeled anti-human lactoferrin 100 mL를 각 well에 넣어 상온에서 3시간 동안 배양하였다. 적절한 세척 후 100 μ L의 peroxidase labeled streptavidin을 well에 반응시켜 30분간 상온에서 배양하였다. 평판을 ELISA 완충액으로 세 차례 세척하였고 peroxidase substrate를 사용하여 색깔반응을 보았다. 흡광도는 450 nm의 microplate reader를 사용하여 측정하였다. Lactoferrin 농도는 data와 standard curve를 비교하여 계산하였다. 조직검체에서 단백질양은 Bio-Rad protein assay kit를 이용한 Bradford dye-binding법으로 측정하였다.

7. Lactoferrin의 면역조직화학적 검출

면역조직화학 염색법은 lactoferrin 발현의 위치

와 양을 확인하는데 사용되었다. 조직절편은 xylene과 ethanol속에서 연속적인 배양을 통해 탈파라핀화되고 수화되었다. 1×PBS에서 2분간 세척 후 절편은 10분간 3% H₂O₂로 block 되었다. Lactoferrin에 대한 1차 항체(ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa, CA, USA)를 절편에 반응시키고 1시간 동안 배양하였다. 대조군절편은 이 과정에서 1차 항체 없이 1×PBS에서 배양되었다. 조직절편은 horse radish peroxidase-conjugated secondary antibody (1 : 10 in PBS)로 배양되기 전에 20분간 1×PBS에서 5% milk로 세척되고 block 되었다. Chromogen 반응은 1×PBS에서 5분간 0.05% diaminobenzidine으로 시행하였다. 조직절편은 hematoxylin으로 염색하였다. 십이지장염이 있는 십이지장 조직검체는 다수의 호중구를 가지고 있었으나 *H. pylori*는 없었고 호중구에서 lactoferrin 염색에 대한 대조군으로서 사용하였다.

8. 통계학적 분석

결과는 평균 표준편차로 표현하였다. Kruskal-Wallis test로 세 군을 비교하였고 Wilcoxon rank sum test는 HP군과 IDA군의 lactoferrin 값의 평균을 비교하는데 사용하였다. Spearman correlation 계수는 lactoferrin 값과 병리학적 변수들 사이의 연관성을 결정하는데 사용하였다. 모든 통계처리는 SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC) 프로그램을 사용하여 시행하였다.

결 과

위점막에서 lactoferrin의 수치는 *H. pylori*의 밀도

(Spearman correlation coefficient $r=0.70$, $P=0.0001$), 다형핵세포의 침습정도($r=0.65$, $P=0.0001$), 만성 염증($r=0.53$, $P=0.0001$)과 유의한 관련성을 보였다. lactoferrin의 값과 병리학적 변수의 상관관계는 Table 1에 잘 나타나 있다. 위 전정부에서 lactoferrin의 값은 조직 검체의 *H. pylori* 밀도, 다형핵세포 침습정도, 만성 염증과 비례하여 유의하게 증가하였다. HP와 IDA군에서는 정상군($P=0.0001$, Fig. 1)과 비교하여 lactoferrin 값이 유의하게 높았으며, HP군보다 IDA군에서 lactoferrin 수치가 더 높았으나 통계적으로 의미는 없었다($P=0.2614$). *H. pylori* 군을 박멸한 후 lactoferrin의 평균값은 감소($P=0.0657$, Fig. 2A)하였고 혈색소 수치는 증가($P=0.0625$, Fig.

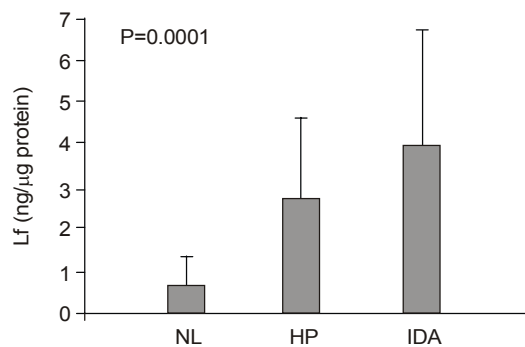


Fig. 1. Comparison of the lactoferrin (Lf) levels in antral biopsy specimens among NL (normal controls), HP (patients with *H. pylori*), and IDA (patients with *H. pylori* and coexisting iron-deficiency anemia). HP and IDA groups showed significantly increased mucosal levels of lactoferrin compared with those of the NL group ($p=0.0001$). The lactoferrin level in the IDA group tended to be higher than that of the HP group ($p=0.2614$).

Table 1. Relation of Lactoferrin Levels (ng/μg protein) with the Degree of *H. pylori* Density, Polymorphonuclear Cell Infiltration, and Chronic Inflammation in the Gastric Mucosa

| | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | P value |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|---------|
| <i>H. pylori</i> density | 0.65±0.69 (n=19) | 2.39±1.48 (n=15) | 4.08±2.72 (n=14) | 4.25±3.01 (n=7) | 0.0001 |
| PMN infiltration | 0.58±0.62 (n=17) | 2.69±1.83 (n=16) | 3.36±2.28 (n=19) | 6.52±5.07 (n=3) | 0.0001 |
| Chronic inflammation | 0.63±0.76 (n=11) | 2.33±2.11 (n=25) | 3.45±2.23 (n=11) | 3.93±3.33 (n=8) | 0.0008 |

PMN, polymorphonuclear cell

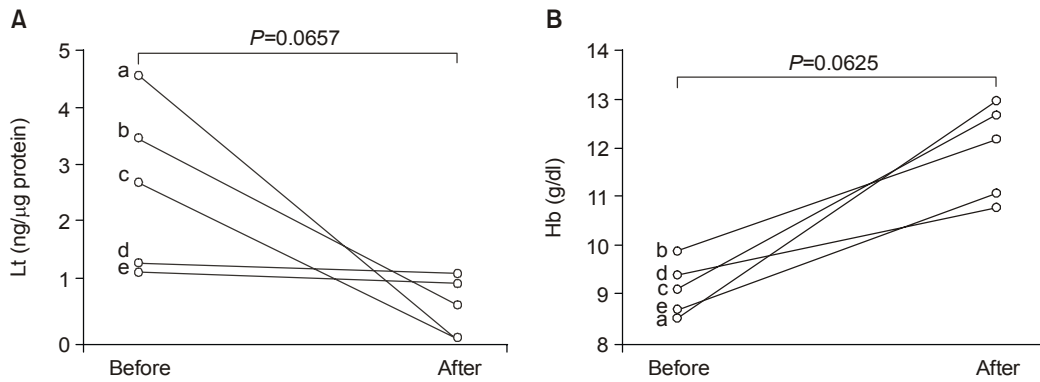


Fig. 2. (A) Lactoferrin levels before and after the eradication of *H. pylori*. 'a' to 'e' represent the 5 patients who underwent the follow-up endoscopy 4 weeks after the end of the 2-week treatment. Lf, lactoferrin. **(B)** Hemoglobin levels before and after the eradication of *H. pylori*. 'a' to 'e' are the same as in Fig. 2. Hb, hemoglobin.

2B)하였다. Lactoferrin에 대한 면역 반응성은 정상 점막조직에서 위장 표면 상피를 따라서 약양성을 보였고(Fig. 3A), 유문부 분비샘은 음성이었다. 그러나 HP군에서 표면 상피와 유문부 분비샘의 세포질에서는 lactoferrin에 대한 면역 반응성이 증가하였다. 특징적으로 *H. pylori*에 감염된 상피세포 내에 있는 segmented 호중구에서 lactoferrin에 대한 강한 면역 반응성을 볼 수 있었다(Fig. 3B). 그러나 점막 고유층에 존재하는 중성구에서는 염색되지 않았다. IDA군에서 상피세포와 foveolar lumen내에 있는 segmented 중성구에서 lactoferrin에 대한 강한 면역 반응성을 볼 수 있었다(Fig. 3C). 표면 상피세포와 유문부 분비샘의 면역 염색은 정상군에서 보다 더 강하게 염색되었다. 십이지장 점막에서 lactoferrin에 대한 면역 염색은 십이지장 상피세포의 강내측을 따라서 약양성을 나타내고 있었고 정상 위장 점막과 비슷하였다. 상피세포 내 몇몇 segmented 호중구들은 lactoferrin에 대해 양성을 보였지만 HP군에 비해서 빈도는 낮았다(Fig. 3D).

고 찰

본 연구에서 위장 점막에서 lactoferrin의 값은 정상군(NL)과 비교하여 *H. pylori* 감염군(HP)에서 의미있게 높았고 *H. pylori* 감염과 철 결핍성 빈혈이

동시에 있는 경우(IDA)에서 수치는 더 높은 경향을 보이고 있었지만 HP군과 IDA군 사이의 통계학적 차이는 없었다. 이러한 소견은 *H. pylori* 위염이 철분의 격리장소(sequestration)로서 작용한다는 가설을 뒷받침하고 있다¹⁾. 이 가설은 본 연구의 면역 조직화학 염색으로 증명되었는데 위장 점막이 *H. pylori*에 감염되었을 때 분비샘과 호중구에서 lactoferrin의 분비가 증가되었다.

청소년기에는 급성장이 이루어지는 시기이고 특히 여아들에게는 생리에 의한 실혈로 인해 철분 소모량이 상당히 많기 때문에 이 시기는 철 결핍에 취약하다¹⁵⁾. 어느 연령에서나 철분 저장량이 적을 때 정상적으로 철분 흡수는 증가한다¹⁶⁾. 사춘기에 많은 철분 섭취와 즉각적인 흡수가 필요함에도 불구하고 *H. pylori*에 감염된 위장 점막에서 철분을 고립하고 흡수를 방해하므로 청소년기의 체내 철분 공급은 한계에 달하는 것이다. 본 저자들은 사춘기에 생기는 적은 양의 음성적 철분 균형이 철 결핍에 취약한 청소년기에는 철 결핍성 빈혈을 초래할 수 있다고 생각한다.

Lactoferrin은 모유, 눈물, 침이나 소변 등 체액에 다양하게 존재하고^{17,18)} 위장의 유문부와 분문부에서도 볼 수 있다¹⁹⁾. Husson 등¹⁰⁾은 *H. pylori*가 철을 획득하는 과정에서 human lactoferrin의 역할을 조사하였는데 철분의 제공이 전혀 없는 배지에서

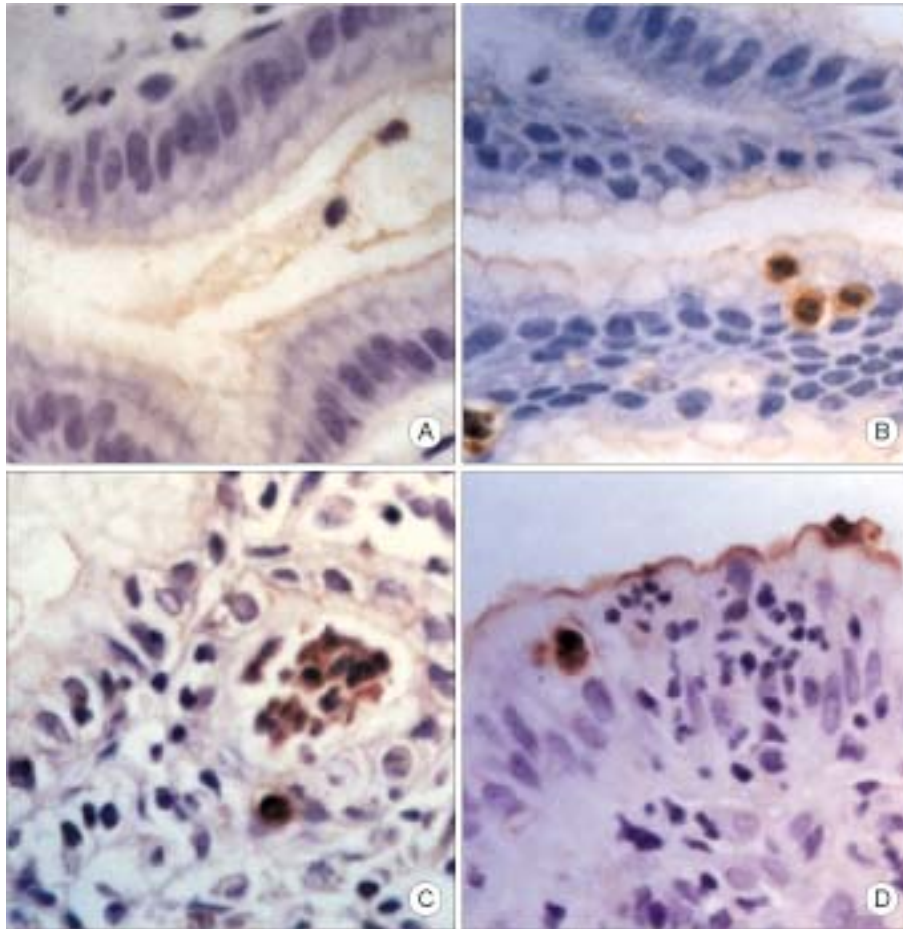


Fig. 3. (A) Immunoreactivity for lactoferrin is weak positive along the luminal side of gastric surface epithelium in the normal mucosa. Original magnification, $\times 400$. (B) Strong immunoreactivity for lactoferrin is seen in the glands and the segmented neutrophils within the epithelium of *H. pylori* gastritis. Original magnification, $\times 400$. (C) Strong immunoreactivity for lactoferrin is seen in the segmented neutrophils within the gastric epithelium and the foveolar lumen of *H. pylori*-associated iron-deficiency anemia patient. Primary antibody, 1 : 200 diluted. Original magnification, $\times 400$. (D) The immunostaining for lactoferrin in the duodenal mucosa was weak positive along the luminal side of the duodenal epithelium, and similar to normal gastric mucosa. Some segmented neutrophils within the epithelium showed positive reactivity for lactoferrin, but less frequent than that of *H. pylori*-positive gastric mucosa. Original magnification, $\times 400$.

human lactoferrin이 *H. pylori*의 성장을 돕는다는 것을 알아냈고 그의 human transferrin, bovine lactoferrin, hen ovotransferrin 등은 모두 *H. pylori*의 철분 공급원이 될 수 없음을 알아냈다. 또한 human lactoferrin 수용체 체계에 의한 *H. pylori*의 철분 획득 체계가 *H. pylori* 감염의 발병에 중요한 역할을 할 수 있다고 주장하였다. 그들은 *H. pylori* 외막 단백

질(outer membrane protein)로부터 70-kDa lactoferrin-binding protein을 확인하였는데²⁰⁾ 이 lactoferrin-binding protein은 *H. pylori*가 철분이 부족한 배지에서 자랄 때만 나타나고 철분 섭취에 작용할 것으로 결론지었다. 이러한 소견과 본 연구로부터 저자들은 *H. pylori*에 대한 방어적인 작용으로서 전정부 분비샘과 표면 상피세포까지 올라온 호중구에

서 lactoferrin의 분비가 정상적인 환경보다 더 많을 것이라는 가설을 세웠다. 그러한 분비는 분비샘에 가까운 *H. pylori*로부터 전달되는 신호 체계에 의해 조절되어질 것이라 여겨진다. 즉 lactoferrin의 분비는 항균으로 작용하는 것이 아니고 *H. pylori*가 lactoferrin-binding protein을 이용하여 lactoferrin iron을 흡수하는데 이용될 수 있다는 것이다. 최근에 위 전정부와 체부 양측 모두에서 인터루킨-8의 점막내 수치가 *H. pylori*에 감염되지 않은 환자보다는 감염이 있는 환자에서 의미있게 높았고, 위 전정부와 체부에서 lactoferrin과 인터루킨-8의 위장 점막내 값이 의미있게 연관성이 있다는 보고가 있었다¹²⁾. 또한 인터루킨-8은 *H. pylori*에 의해 형성된 점막의 염증 부위로 다형핵구 혹은 단핵구의 이동을 자극하는 것으로 알려져있다²¹⁾. Lactoferrin이 위장 점막 상피세포와 호중구의 2차 과립으로부터 분비되기 때문에¹⁸⁾ *H. pylori* 감염 후 증가된 인터루킨-8의 분비가 lactoferrin을 위점막으로 불러모으는 역할을 하는 것으로 생각되며 현재 저자들이 이에 관한 연구를 수행하고 있다.

본 연구에서 *H. pylori* 박멸 전후의 lactoferrin과 혈색소 수치를 비교하면 lactoferrin은 감소하였고 혈색소는 증가하였으나 모두 통계학적인 의의는 없었다. 이는 대상 환자의 수가 적었기 때문에 이러한 결과가 나온 것으로 생각된다. *H. pylori* 박멸 후 lactoferrin의 감소와 혈색소의 증가에 관한 연구들이 최근 보고된 바 있다^{6,7,12)}.

본 저자들은 *H. pylori* 감염시 위장 점막에서의 염증 과정이 표면 상피세포안의 분비샘과 호중구에서 lactoferrin의 축적을 야기한다는 결론을 얻었다. 염증 과정이나 *H. pylori*의 유무가 철 결핍성 빈혈을 증대시키는 것은 아직까지 그 기전이 불확실하다. 어쨌든 *H. pylori* 감염과 철 결핍성 빈혈을 동시에 가진 환자에서 lactoferrin 격리현상은 주목할 만한 소견으로 *H. pylori*가 철 결핍성 빈혈에 미치는 영향에 관한 기전을 밝히는데 중요한 단서로 제공될 것이다.

요 약

배 경: Lactoferrin은 위장 점막에서 *H. pylori*의 철분의 공급원으로 알려져 있다. 본 연구는 *H. pylori*에 감염된 위장 점막의 조직검체에서 lactoferrin 값을 측정하고 철 결핍성 빈혈의 유무에 따라 lactoferrin 발현의 주요 위치를 정하는 방법을 이용하여 lactoferrin과 철 결핍성 빈혈을 동반한 *H. pylori*감염 사이의 연관성을 밝히기 위해 시행하였다.

방 법: 상부 위장관 내시경을 시행한 55명의 환아를 세 군으로 분류하였다: 정상군(NL, n=19), *H. pylori* 감염군(HP, n=15), *H. pylori* 감염이 동반된 철 결핍성 빈혈군(IDA, n=21). 조직 병리학 소견은 Updated Sydney System을 이용하여 정도를 나누었다. 위장 점막의 lactoferrin 값은 면역 측정법으로 측정하였다. lactoferrin의 발현 위치와 양을 측정하는 것은 면역조직화학적 염색방법을 이용하였다.

결 과: 위 전정부에서의 lactoferrin의 값은 조직 검체의 *H. pylori* 밀도나 다형핵세포의 침습정도, 만성 염증에 비례하여 의미있게 증가되었다. HP와 IDA군에서는 정상군에 비하여 lactoferrin의 수치가 통계학적으로 유의하게 증가되었다(p=0.0001). IDA군은 HP군에 비하여 lactoferrin의 수치가 높은 경향이 있었다(p=0.2614). 면역조직화학적 방법에 의한 lactoferrin 발현의 주요부위는 상피세포내의 분비샘과 호중구에 있었다. Lactoferrin은 정상군에서는 약하게 염색되었고 HP와 IDA군에서는 강하게 염색되었다.

결 론: IDA군에서 위장 점막내 lactoferrin 격리가 현저하였으며 이 소견은 *H. pylori* 감염이 철 결핍성 빈혈에 영향을 미치는 기전을 밝히는데 중요한 단서로 작용할 것이다.

감사의 글

기술적 도움을 주신 박광원님에게 감사드립니다. 본 연구는 서울대학교 어린이병원 2001년도 소아

과학교실 지정기금으로 시행되었음을 밝힙니다.

참 고 문 헌

- 1) Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, Alessandri AD. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-9.
- 2) Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:225-7.
- 3) Marignani M, Angeletti S, Bordi C, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:617-22.
- 4) Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-72.
- 5) Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000;82:136-40.
- 6) Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4:135-9.
- 7) Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000;89:154-7.
- 8) Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterol* 1998; 115:268-74.
- 9) Gutierrez O, Melo M, Segura AM, Angel A, Genta RM, Graham DY. Cure of *Helicobacter pylori* infection improves gastric acid secretion in patients with corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:664-8.
- 10) Husson MO, Legrand D, Spik G, Leclerc H. Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: Importance of human lactoferrin. *Infect Immun* 1993;61:2694-7.
- 11) Nakao K, Imoto I, Gabazza EC, et al. Gastric juice levels of lactoferrin and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:530-4.
- 12) Nakao K, Imoto I, Ikemura N, et al. Relation of lactoferrin levels in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection and with the degree of gastric inflammation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1005-11.
- 13) Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6.
- 14) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis, the updated Sydney System. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 1161-1181.
- 15) Hallberg L, Hulthen L, Lindstedt G, et al. Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatr Res* 1993;34:680-7.
- 16) Charlton RW, Bothwell TH. Iron absorption. *Annu Rev Med* 1983;34:55-68.
- 17) Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 1995;80:252-67.
- 18) Lonnerdal B, Iyer S. Lactoferrin: Molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr* 1995;15:93-110.
- 19) Luqmani YA, Campbell TA, Bennett C, Coombes RC, Paterson IM. Express of lactoferrin in human stomach. *Int J Cancer* 1991;49:684-7.
- 20) Dhaenens L, Szczebara F, Husson MO. Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1997;65:514-8.
- 21) Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994;47:61-6.