J Korean Gastric Cancer Assoc
2009;9(4):172-176

□ 원 저 □

위암 환자의 헬리코박터 파이로리 감염 진단에 있어서 위절제술 직후 생검된 위점막 조직을 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법 도입의 의의

한국원자력의학원 원자력병원 외과

김신일 · 진성호 · 이재환 · 민재석 · 방호윤 · 이종인

목적: 신속 요소 분해 효소 검사법은 헬리코박터 파이로리 감염의 진단에 있어서 빠르고 신뢰성 높은 검사이다. 그러나 내시경을 통한 위점막의 생검이 필요할 뿐 아니라 국내의 의료보험에서는 위암 환자에 대해 급여 인정이 되지 않는 제한점이 있다. 따라서 저자들은 대체 방법으로 위절제술 직후 생검된 위점막 검체를 이용하여 신속 요소 분해 효소 검사를 시행하였고 이를 소개하고자 한다.

대상 및 방법: 위절제술을 시행 받은 위선암 환자들 중 90명을 대상으로 헬리코박터 파이로리에 대한 IgG 항체 검사를 시행하였으며, 위절제술 직후 위전정부와 위체부 각각에서 점막 생검을 하여 신속 요소 분해 효소 검사 키트에 고정한 후 24시간 이내에 색깔변화를 통해 양성 여부를 판독하였다. 본 연구에서는 면역 혈청학적 검사에서 양성이거나 신속 요소 분해 효소 검사에서 양성인 경우 헬리코박터 파이로리 감염이 있다고 정의하였다.

결과: 신속 요소 분해 효소 검사와 면역 혈청학적 검사에서 양성인 경우가 각각 91.1%와 77.8%였다. 신속 요소 분해 효소 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측률, 음성 예측률은 94.3%, 100%, 100%, 37.5%였으며, 면역 혈청학적 검사는 80.5%, 100%, 100%, 15%로 나타났다. 신속 요소 분해 효소 검사의 정확도는 94.4%로 면역 혈청학적 검사의 81.1%보다 높았다. 신속 요소 분해 효소 검사의 헬리코박터 파이로리 감염 진단률이 면역 혈청학적 검사보다 더 높았다.

결론: 본 연구에서 위선암 환자에서 위절제술 후 생검된 위점막 검체를 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법은 문헌상에 보고된 통상적인 신속 요소 분해 효소 검사법의 진단률과 대등하였다. 따라서 위절제술을 시행 받는 환자에서 헬리코박터 파이로리 감염의 대체 검사법으로 유용할 것으로 기대된다.

중심 단어: 헬리코박터 파이로리, 신속 요소 분해 효소 검사법, 위암, 위절제술

책임저자: 진성호, 서울시 노원구 공릉동 215-4
한국원자력의학원 원자력병원 외과, 139-706
Tel: 02-970-1278, Fax: 02-970-2419
E-mail: shjin@kcch.re.kr
투고일(2009년 9월 15일), 수정일(1차: 2009년 10월 23일), 게재확정일(2009년 10월 28일)
본 연구는 2007년도 제59차 대한외과학회 추계학술대회 포스터 발표되었음.

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 하부 위암의 발암 인자로 알려져 있으며, 세계보건기구 산하 Internal Agency of Research on Cancer (IARC)에서는 1994년 type I 발암 인자로 지정했다.(1) 또한 *H. pylori*로 인한 지속성 위염은 여러 단계에서 위암의 발생 및 진행에 영향을 주는 것으로 추정되고 있다.(2-4)

하부위절제술을 시행 받은 환자에서는 담즙 역류의 영향으로 *H. pylori* 감염이 자연적으로 감소하여 37~55%의 감염률을 보이게 되지만,(5,6) 위암 환자에서 하부위절제술 후 잔위에 지속되는 *H. pylori* 감염은 담즙 역류와 함께 잔위암의 발암 인자로 주목 받고 있다. 따라서 하부위절제술 후의 *H. pylori* 제균요법의 효과에 대해서도 관심이 높아지고 있으며, 하부 위절제술을 시행한 위암 환자에서 *H. pylori* 제균요법을 추천하고 있는 보고도 있다.(7,8) 한편, *H. pylori* 양성인 조기 위암 환자에서 내시경 점막절제술 후 *H. pylori* 제균요법이 속발성(metachronous) 위암의 발생을 방지한다는 연구가 최근에 보고되었고, 현재 임상적으로 적용되고 있다.(9) 그러므로 위암 진단 시 *H. pylori* 감염 여부를 진단하고 이후 추적 관찰하는 것이 요구된다.

H. pylori 비침습적 진단 방법으로 혈청 검사법, 요소 호기 검사법(urea breath test), 대변에서의 *H. pylori* 항원 검사법, 소변에서의 *H. pylori* 항체 검사법 등이 있고, 침습적 진단 방법으로는 신속 요소 분해 효소 검사법(rapid urease test), 조직 검사법, 균 배양 검사, 중합 효소 연쇄 반응 등이 사용되고 있다.(10) 상기 검사들 중 신속 요소 분해 효소 검사법이 빠르고 믿을 만하며, 임상에서 보편적으로 시행할 수 있는 검사이지만, 내시경을 통한 위점막 생검이 필요하다는 제한점이 있으며 또한, 국내의 의료보험에서는 위 및 십이지장의 소화성궤양 및 저등급 위 MALT 림프종 환자에서만 상기 검사의 급여를 인정(보건복지부 고시 제2005-61호)하고 있어서 위암 환자에서는 일반적으로 적용하기 어려운 상황이다.(11)

본 연구에서 저자들은 기존의 내시경 생검법이 아닌 절제

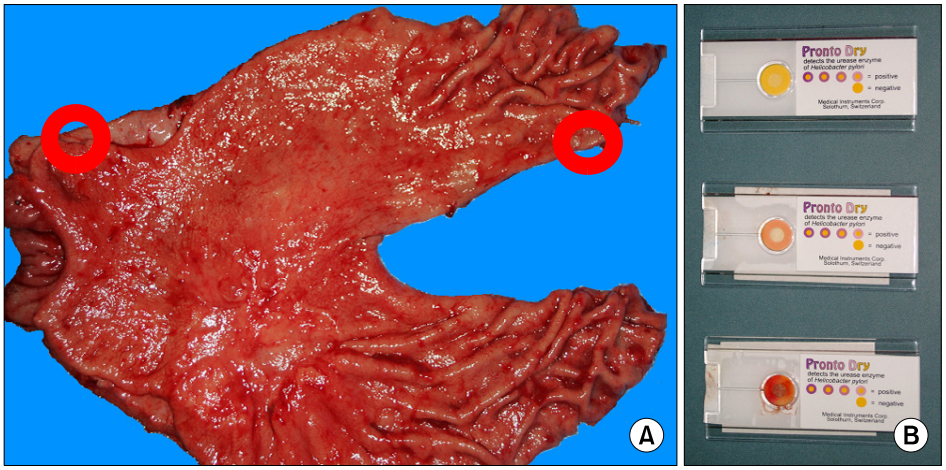

Fig. 1. Rapid urease test using gastric mucosal biopsies from the gastrectomy specimen. Gastrectomy specimen. (A) Just after gastrectomy, two gastric mucosal biopsies from prepyloric antrum and lower body of gastrectomy specimen were taken at the back table in operative room. Proton Dry® kit (Medical instruments Corp. Solothum, Switzerland). (B) Rapid urease test kit which was monitored for color change up to 24 hours.

Table 1. Positive and negative rate of rapid urease test using gastric mucosal biopsies from the gastrectomy specimen and anti *H. pylori* IgG ELISA test

	Positive	Negative	Total
Rapid urease test	82 (91.1%)	8 (8.9%)	90
Anti-HP IgG	70 (77.8%)	20 (22.2%)	90

Table 2. Comparision of rapid urease test using gastric mucosal biopsies from the gastrectomy specimen and anti *H. pylori* IgG ELISA test

	Rapid urease test		SUM
	(+)	(−)	
Anti-HP IgG (+)	65 (72.2%)	5 (5.6%)	70 (77.8%)
Anti-HP IgG (−)	17 (18.9%)	3 (3.3%)	20 (22.2%)
SUM	82 (91.1%)	8 (8.9%)	90 (100%)

Concordance rate = 75.5%; Discordance rate = 24.5%.

된 위 조직을 이용하여 신속 요소 분해 효소 검사법을 시도하여 위암 환자에서 *H. pylori* 감염 여부를 검사하였고, 양호한 결과를 보였기에 이를 보고하는 바이다. 또한 비침습적 진단법 중 쉽게 시행할 수 있는 면역 혈청학적 검사법을 시행하였고, 이를 절제된 위조직을 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법과 비교하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2006년 9월부터 2007년 12월까지 원자력병원에서 위선암으로 위절제술을 시행 받은 90명의 환자(남자 59명, 여자 31명, 중간나이 66세)를 대상으로 위절제술 직후 생검된 위점막 조직을 이용하여 신속 요소 분해 효소 검사를 시행하였다.

위절제술 직후 절제된 위 표본의 위전정부와 체부에서 각각 약 2×1 mm 크기의 점막을 생검하여, 상용화된 신속 요소 분해 효소 검사 키트인 Proton Dry® kit (Medical instruments Corp. Solothum, Switzerland)에 고정한 후 24시간 이내에 양성 또는 음성으로 판독하였다(Fig. 1). 면역 혈청학적 검사법은 모든 대상 환자에서 수술 전에 혈청을 채혈하였고, 이를 상용화된 효소면역분석 키트(Pyloriset EIA-G, Orion Diagnostica, Finland)를 이용하여 *H. pylori*에 대한 혈청 면역글로불린G (anti-HP IgG)를 측정하였으며, 20 U/ml 미만을 음성으로 판독하였다.

본 연구에서는 신속 요소 분해 효소 검사와 면역 혈청학적 검사 중 한 가지 검사 이상에서 양성인 경우를 *H. pylori* 감염 양성으로 규정하였다. 신속 요소 분해 효소 검사와 면역 혈청학적 검사의 결과를 비교하여 각 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측도 및 음성 예측도를 계산하였고, McNemar's test(12)를 이용하여 두 검사법을 비교하였다.

결 과

위절제술 후 생검된 위점막 검체를 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법에서 총 90명의 환자 중 82명(91.1%)에서 양성, 8명(8.9%)에서 음성을 보였다. 면역 혈청학적 검사에서는 총 90명의 환자 중 70명(77.8%)에서 양성, 20명(22.2%)에서 음성을 보였다(Table 1).

총 90명의 대상 환자 중 87명(96.7%)이 신속 요소 분해 효소 검사나 면역 혈청학적 검사에서 양성 결과를 보여 *H. pylori* 감염 양성으로 판정되었다. 대상 환자 중 신속 요소 분해 효소 검사와 면역 혈청학적 검사 모두 양성인 군은 65명(72.2%)이었고, 두 검사 중 신속 요소 분해 효소 검사만 양성인 군은 17명(18.8%), 면역 혈청학적 검사만 양성인 군은 5명(5.6%)이었으며, 두 검사 모두 음성인 군은 3명(3.3%)

Table 3. Comparision of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictable value, accuracy of rapid urease test using gastric mucosal biopsies from the gastrectomy specimen and anti *H. pylori* IgG ELISA test

	Rapid urease test* (%)	Serology† (%)	Difference (%)
Sensitivity	94.3	80.5	13.8
Specificity	100	100	0
Positive predictable value	100	100	0
Negative predictable value	37.5	15	22.5
Accuracy	94.4	81.1	13.3‡

*Rapid urease test using back-table gastric mucosal biopsies from the gastrectomy specimen; †Anti-HP IgG EIA test; ‡Rapid urease test showed statistically significant higher detection rate of *H. pylori* infection than serology using McNemar's test (P=0.019).

이었다(Table 2). 신속 요소 분해 효소 검사와 면역 혈청학적 검사의 *H. pylori* 감염 진단의 일치율은 75.5%, 불일치율은 24.5%로 나타났다.

신속 요소 분해 효소 검사의 민감도는 94.3%, 특이도 100%, 양성예측률 100%, 음성예측률 37.5%, 정확도는 94.4%로 나타났다. 면역 혈청학적 검사의 민감도는 80.5%, 특이도 100%, 양성예측률 100%, 음성예측률 15%, 정확도는 81.1%였다(Table 3). McNemar's test를 이용하여 두 검사법을 비교한 결과 신속 요소 분해 효소 검사가 면역 혈청학적 검사 보다 통계적으로 유의하게 높은 진단률을 보였다(P=0.019).

고 찰

국내 *H. pylori* 유병률에 대해서, 임 등(13)은 2005년 성인 15,916명을 대상으로 한 전국규모의 조사에서 *H. pylor* 감염 유병률을 59.6%로 보고하였다. 위암 환자에서의 *H. pylori* 유병률은 국가마다 차이는 있지만, 약 80%의 유병률을 보이며,(14) 일본의 경우 Watanabe 등(15)은 91%의 유병률을 보고하였다. 본 연구에서 위암 환자의 *H. pylori* 유병률은 96.7%로 나타났다.

본 연구에서 위절제 표본을 이용하여 신속 요소 분해 효소 검사를 시행하였으며, 94.3%의 민감도, 100%의 특이도를 보였다. 이는 Isomoto 등(16)이 보고한 기존의 내시경 생검을 통한 신속 요소 분해 효소 검사법의 민감도(96%), 특이도(90%)와 비교해도 큰 차이가 없다. 그러나 본 연구는 기존의 내시경 위점막 생검을 통한 신속 요소 분해 효소 검사법과의 직접적인 비교연구를 시행하지 못하였으므로 본 연구의 결과를 단정적으로 받아들일 수 없다는 제한점을 갖고 있다. 그러나 일반적인 위점막 생검을 통한 신속 요소 분해 효소 검사법의 판정 방법에서 *H. pylori*의 요소 분해 효소의 활성도가 상온에서 지속되는 시간을 고려하여 24시간 이내에 결과를 판정하므로, 본 연구에서 위절제술 직후 1~2시간 이내에 절제된 위 표본에서 점막을 생검하는 방법이 신속 요소 분해 효소 검사법의 결과에 영향을 주지 않으리라 판단되며, 또한 91.1%의 높은 양성 결과가 이를 뒷받침하는 증거라고 생각한다.

다만, 추가적인 연구를 통하여 절제된 위 표본을 이용한 본 연구의 결과를 이미 검증된 *H. pylori* 표준 진단법들인 혈청 검사법, 요소 호기 검사법, 조직 검사법, 균배양 검사법, 중합 효소 연쇄 반응법 등과 비교하는 보다 객관적인 비교 연구가 필요하다. 본 연구에서 비교 연구로 시행한 면역 혈청 검사에 의한 *H. pylori* 양성률은 77.8%로 신속 요소 분해 효소 검사법에 비해 낮은 결과를 보여 비교 검사법으로는 유용하지 않았다.

본 연구에서는 위절제술을 시행 받는 환자에서 *H. pylori* 진단의 대체 방법으로 위절제 표본을 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법이 사용될 수 있음을 제시하였으며 내시경 점막 생검술 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법과 유사한 진단률을 보일 것으로 기대된다.

결 론

*H. pylori*는 위선암의 발암 인자 중 하나로, 위암 환자에서 *H. pylori* 감염여부를 진단하는 것이 필요하다. 또한, 잔위암의 위험 인자로 주목 받고 있는 상황에서 수술적 치료 및 내시경적 치료를 시행 받은 *H. pylori* 양성인 위암 환자에서 추적 관찰하는 것은 중요하며, *H. pylori* 제균요법이 잔위암의 발생을 낮춰줄 지에 대한 지속적 연구도 필요하리라 생각한다.

위암 환자의 수술 전 *H. pylori* 감염여부를 확인함에 있어서 여러 가지 진단 방법이 있으나, 혈청 면역글로불린G 검사는 다소 정확성이 떨어지며, 요소 호기 검사법은 비용이 저렴한 편은 아니다. 이 점에서 신속 요소 분해 효소 검사법이 우위에 있다. 하지만, 내시경 위점막 생검을 통한 신속 요소 분해 효소 검사는 국내 의료보험에서 급여 인정을 하지 않는 점에서 위암 환자에서는 일반적으로 적용하기 어려운 상황이며, 수술 전 내시경 검사에서 *H. pylori*에 대한 검사를 시행치 않은 경우에 있어서 다시 *H. pylori* 감염여부 확인만을 위해 내시경을 재시행하는 것은 무리가 있다. 이러한 면에서, 본 연구에서 시도한 위절제 표본을 이용한 신속 요소 분해 효소 검사법이 유용하게 사용될 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Infection with *Helicobacter pylori*. Vol 60. Lyon: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994:170-240.
2. 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.
3. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325:1127-1131.
4. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-789.
5. Rino Y, Imada T, Kabara T, Takahashi M, Shiozawa M, Ohshima T, Hasuo K, Inaba M, Yoneyama K, Yoshikawa T, et al. How to eradicate *Helicobacter pylori* using amoxicillin and omeprazole in the remnant stomach. Hepatogastroeneterology 2003;50:2267-2269.
6. Kim ES, Park DK, Hong SH, Chung MG, Kwon OS, Kim SS, Koo YS, Kim YK, Kang DH, Choi DJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after radical subtotal gastrectomy. Korean J Gastroenterology 2003;42:108-114.
7. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1-12.
8. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180.
9. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.
10. Yoon BC. Diagnosis of *H. pylori* infection. J Korean Gastric Cancer Asso 2002;2:59-62.
11. Kim JM. Antibiotic Resistance in *Helicobacter Pylori*. Hanyang Med Rev 2007;27:76-91.
12. Dweyer AJ. Matchmaking and McNemar in the comparison of diagnostic modalities. Radiology 1991;178:328-330.
13. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, Seo GS, Kim HU, Baik GH, Sin CS, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-340.
14. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-353.
15. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, Ozasa K, Kawai K. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. Dig Dis Sci 1997;42:1383-1387.
16. Isomoto H, Kawazoe K, Inoue K, Kohno S. Usefulness of the immunological rapid urease test for detection of *Helicobacter pylori* in patients who are reluctant to undergo endoscopic biopsies. Dig Dis Sci 2006;51:2302-2305.

= Abstract =

An Alternative Method for a Rapid Urease Test Using Back-table Gastric Mucosal Biopsies from Gastrectomy Specimen for Making the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Gastric Cancer

Sin-ill Kim, M.D., **Sung-Ho Jin,** M.D., **Jae-Hwan Lee,** M.D., **Jae-Seok Min,** M.D., **Ho-Yoon Bang,** M.D., Ph.D. and **Jong-Inn Lee,** M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

Purpose: The rapid urease test is a rapid and reliable method for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. However it requires gastric mucosal biopsies during endoscopy, and the test is not covered by national health insurance for patients with gastric cancer. So, we introduced an alternative method for a rapid urease test using back-table gastric mucosal biopsies from gastrectomy specimen.
Materials and Methods: Ninety gastric cancer patients underwent an anti *H. pylori* IgG ELISA test and gastrectomy. Just after gastrectomy, two gastric mucosal biopsies from the prepyloric antrum and lower body of the gastrectomy specimen were taken from the back table in the operative room, and these were fixed immediately with the rapid urease test kit, and the color change was monitored for up to 24 hours. In this study, *H. pylori* infection was defined as positive when the serology or rapid urease test showed positive results.
Results: The positive rate of the rapid urease test and serology was 91.1% and 77.8%, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the rapid urease test and serology were 94.3 and 80.5%, 100 and 100%, 100 and 100%, and 37.5 and 15%, respectively. The accuracy of the rapid urease test was higher than that of serology (94.4 vs. 81.1%, respectively). The rapid urease test showed a higher rate of detecting *H. pylori* infection than that of serology (McNemar's test, P=0.019).
Conclusion: The result of the rapid urease test using back-table gastric mucosal biopsies from a gastrectomy specimen is comparable to the reference data of the conventional rapid urease test using gastric mucosal endoscopic biopsies. Therefore, it can be an alternative diagnostic method for *H. pylori* infection. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2009; 9:172-176)**

Key Words: *Helicobacter pylori*, Rapid urease test, Gastric cancer