

각종 소화성질환에서의 Campylobacter Pylori 의 검출에 관하여*

박 준 호

아산재단 영덕병원 내과

박선우 · 강영우 · 허정욱 · 안성훈 · 박승국

계명대학교 의과대학 내과학교실

하 경 임 · 김 재 룡

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

=Abstract=

Identification of campylobacter pylori in peptic disorders

Joon Ho Park, MD

*Department of Internal Medicine, Young Duk Hospital,
Kyungbuk, Korea*

Sun Woo Park, MD; Young Woo Kang, MD; Jung Wook Hur, MD;
Sung Hoon Ahn, MD; Soong Kook Park, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Kyung Im Ha, MD; Jae Ryong Kim, MD

*Department of Clinical Laboratory, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea.*

Peptic disorders are among the most common maladies in Korea as the world. In most cases their etiologies not be established and their pathophysiology remain obscure.

Although the presence of gastric bacteria has been long established, recently campylobacter pylori seems to be etiologic agent of peptic disorders. Campylobacter pylori is visualized in most cases of peptic disorders and not visualized after treatment of bactericidal agents, bismuth compound or metronidazole.

We had a following results for identification of campylobacter pylori in stomach and duodenal mucosa via endoscopic biopsy.

1. We studied 54 patients who had dyspeptic symptoms, 29 males.
2. Most patients are in 5th decades, next in 3rd and 6th in order.
3. Patients were composed of 27 peptic ulcer, 22 gastritis and 5 gastric carcinoma.

* 이 논문은 1988년도 계명대학교 울종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음

4. *Campylobacter pylori* was identified in 69% of total patients, peptic ulcer 63%, gastritis 77%, stomach carcinoma leastly.

서론

소화성질환이란 상부위장관에 발생하는 궤양이나 염증을 말하며 이들 질환의 발생에는 위산과 pepsin이 관여되며 대표적인 질환으로 소화성궤양과 위염이 있다.

소화성질환들은 전세계 인류에게 가장 흔하게 고통을 주는 질환이며¹⁾ 우리나라에서도 가장 흔한 질환이다. 소화성질환들 중 특히 소화성궤양이나 위염을 일으키는 원인에 관하여 깊이 있는 많은 연구보고들이 있다. 그러나 아직 확실하게 증명되거나 인정된 것은 없으며 같은 지역이라도 생활환경의 변화에 따라 소화성궤양의 발생빈도나 사망율등에 차이가 있는 것으로 보아 하나의 원인에 의한 질환이라기 보다는 여러가지 요인이 복합적으로 작용할 것으로 추측할 수 있다²⁾. 가장 잘 알려진 원인인자로 위산과 pepsin이 있다. 그러나 실제로 십이지장궤양 환자의 30~40%만이 산분비가 증가되고 나머지는 정상인과 같고 대부분의 위궤양환자에서는 산분비가 정상인 보다 낮다³⁾. 이로 미루어 봐서 위산과 pepsin이 소화성궤양을 발생시키는 유일한 원인인 것 같지는 않다. 위염의 경우에도 위산분비가 정상보다 증가되는 경우는 볼 수 없다.

위축성위염 A형⁴⁻⁸⁾과 epidemic gastritis⁹⁻¹⁰⁾에서는 위산의 현저한 저하를 본다. 그 다음으로 위십이지장 점막의 방어기능의 약화에 의해서 궤양이나 위염등이 발생한다는 것은 Hollander¹¹⁾의 two Component Hypothesis가 발표된 이래 위점막과 점막상피세포의 중요성이 보고되고 있고 mucus와 bicarbonate의 중요성도 밝혀지고 있으나¹¹⁻¹²⁾ 확정적인 것은 아니다.

그외에 virus, bacteria, fungus 등에 의한 소화성 궤양의 발생 가능성에 대해서도 조사¹³⁻¹⁴⁾가 되어 왔다. cytomegalovirus, herpes simplex type I, candida albicans 등이 궤양부위에서 흔히 발견되어 주의울 끌었으나 특별한 치료를 하지 않아도 궤양의 치유와 함께 소실되는 것으로 미루어 현재는 소화성 궤양의 원인으로서는 부정적인 경향이다. 그런데 1874년 Bottcher가 사람의 위에서 bacteria를 발견한 이래 위암환자에서도 관찰¹⁵⁾ 되었으며 Steer¹⁷⁾가 위궤양 조직검사에서 만곡된 세균을 확인하였다. 또

Marshall과 Warren¹⁸⁻¹⁹⁾은 나선형의 세균을 분리하였고 bactericidal effect를 가진 bismuth compound로 궤양이나 위염을 치료한 경우에는 cimetidine으로 치료한 경우보다 재발율이 적었다는 보고²⁰⁻²²⁾들을 미루어 보아 campylobacter가 소화성질환의 원인이 될 수 있는 가능성이 있어 이에 대한 연구들이 진행중에 있다.

이에 저자들은 소화성질환의 증상을 가진 54명의 환자들을 대상으로 하여 내시경을 통한 직시하 생검 조직을 modified Gram stain하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

연구대상 및 방법

소화성질환의 증상을 가진 54명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들은 모두 12시간 동안 굶고 난후 Benocaine® 3~5cc로 인두부를 국소마취시킨 후 Olympus GIFP-10과 Q-10형의 내시경을 사용하여 병변부위에서 3~4 조각의 조직표본을 채취하였다.

이 조직표본들을 20% glucose 용액 0.5ml 가 들어 있는 수송패지에 넣어 병리검사실로 운반하여 검체 일부를 직접 도말한 후 95% methanol로 2분간 고정시켰다.

즉시 도말할 수 없는 경우에는 4°C 냉장고에 보관하여 생검시행 4시간 이내에 도말하였다. 염색은 crystal violet 용액으로 1분간 1차 염색하고 수세한 뒤 95% ethanol과 acetone을 같은 양으로 혼합한 용액으로 10초간 탈색한 후 수세하여 safranin 대신 0.2% carbol fuchsin으로 1분간 대조 염색시키는 modified Gram's stain 방법을 사용하였다. 염색된 slide는 oil immersion lens(1,000X)하에서 관찰하여 특징적인 curved form의 Gram 음성간균이 나타났을 때를 양성으로 판정하였다.

결 과

연구대상은 모두 54명으로 남자가 29명이고 여자는 25명이었다(표 1).

연령별로 보면 19세에서 80세까지 분포되어 있었고 50대가 21명으로 가장 많았고 30대가 12명, 60대가 9명의 순서로 많았다(표 2).

총 54명의 환자들 중 소화성궤양이 27명인데 그중

〈표 1〉 대 상

남	자	29 명
여	자	25 명
		54 명

〈표 2〉 연령별 분포

	No of pts
10—19	1
20—29	2
30—39	12
40—49	7
50—59	21
60—69	9
70—79	1
80—89	1
54 명	

위 궤양이 20명, 십이지장궤양이 7명이었고 다음으로 만성위염이 22명, 위암이 5명의 순으로 많았다〈표 3〉.

〈표 3〉 소화성질환별 분포

	No of pts	
위	염	22
위	궤 양	20
십 이 지 장 궤 양		7
위	암	5
54 명		

〈표 4〉 *Campylobacter Pylori*의 검출

	양 성	음 성	계	
위	염	17(77%)	5(23%)	22
위	궤 양	13(65%)	7(35%)	20
십 이 지 장 궤 양		4(57%)	3(43%)	7
위	암	3(60%)	2(40%)	5
총	계	37(69%)	17(31%)	54명

검출율을 질환별로 분류해 보면 만성위염환자들에서는 22명중 17명에서 검출되어 검출율이 77%로 가장 높았고 다음은 소화성궤양으로 27명의 환자중 17명에서 검출되어 63%인데 이 중 위궤양 환자에서는 65%, 십이지장궤양에서는 57%가 검출되었다. 5명의 위암환자중 3명에서 검출되고 2명에서는 검출되

지 않았다〈표 4〉.

고 안

1980년 Dr. Warren 은 활동성위염환자의 전정부에서 굴곡된 S형의 bacilli 를 발견했는데 그 모양이 *campylobacter jejuni* 와 유사하였다²⁹⁾.

그후 *campylobacter* 의 배양기술이 발달됨에 따라 Marshall 이 microaerophilic curved bacteria 를 위 전정부에서 처음으로 분리하였고 Marshall 과 Warren 은 소화성질환에서 curved bacteria 를 검출하여 *campylobacter pyloridis* 라 명명했는데 이것이 오늘날 *c. pylori* 로 알려진 것이다.

c. pylori 는 조그마한 spore 를 형성하지 않는 Gram 음성균인데 한쪽끝에 편모들이 있으며 curved, rod shape 이고 길이는 3.5 μ m 이고 넓이는 0.5~1 μ m 이다. Gram stain 으로 보면 U지형 혹은 원형이다. 전자현미경으로 보면 다른 종류의 *campylobacter species* 와 구별되며 urease 를 산출한다. Liquid media 에서 잘 자라지 않으며 chocolates 나 blood agar 에서 잘 자란다. *campylobacter pylori* 가 검출되는 환자에서는 IgA 와 IgG 가 높아져 있다.²⁹⁾

campylobacter pylori 는 대부분 위의 점액층하 상피세포 표면에 인접하여 발견되며²⁶⁾ 조직을 직접 침범하지는 않는다고 한다.²⁷⁻²⁸⁾ *c. pylori* 가 집단을 형성하면 상피세포가 편평해지고 세포내 점액이 감소된다.²⁹⁻³⁰⁾ *c. pylori* 는 이상소견의 위점막에서 대부분 발견되며³¹⁾ 정상십이지장 점막에서는 발견되지 않고 gastric metaplasia 를 일으켰을 때 많이 발견된다.^{27, 32, 33)} 위내에서 intestinal metaplasia 를 일으켰을 때는 발견하기 힘들나 염증성 위점막 조직에서는 흔히 발견된다.^{34, 35)} *c. pylori* 는 정상인에서는 위의 기저부점막에서 발견되다가 급성위염이 생겼을 때 위전정부에서 집단적으로 발견된다고 한다.³⁶⁾ 재생 불량성 빈혈환자들의 기저부에서는 발견이 매우 드물나 전정부에서는 흔히 발견된다.³⁷⁾ 전정부 위염은 위궤양환자들의 대부분에서 발견되며^{37, 38)} 위궤양이 치유된 후에도 지속된다.³⁹⁾

십이지장궤양은 전정부위염과 십이지장 점막에 생기는 gastric metaplasia 와 밀접한 관계를 갖고 있다. 십이지장궤양 환자에서는 *c. pylori* 가 위의 전정부나 십이지장의 gastric metaplasia 를 일으킨 곳에서 발견된다.⁴¹⁾

c. pylori 의 감염에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

c. pylori는 위산에 무척 약하므로 점액내, 점막하층 점막표층등 거의 PH가 중성인 장소에서 발견된다^{29,42}.

c. pylori의 감염여부를 알기위해 건강한 지원자에게 c. pylori를 섭취시킨 7일후 심와부 불쾌감, 구토 등의 증상이 있었고 10일 후 내시경 생검조직에서 다량의 c. pylori가 검출되었다는 보고⁴³가 있는 것으로 보아 감염의 가능성이 있는 것으로 사료된다.

소화성 질환들은 대부분 장기간 치료를 요하는 때 위산을 억제하는 약물들의 장기투여는 효과의 한계⁴⁴가 있기 때문에 만약 c. pylori가 소화성질환의 원인이라면 항생제를 사용할 수도 있는 가능성 때문에 주목을 끈다. c. pylori는 erythromycin, tetracycline, ampicillin, cephalosporin, aminoglycosides 등에 감수성이 예민하나^{19,27,45} 널리 사용되는 소화성질환의 치료약물들인 cimetidine, sucralfate 등은 c. pylori에 효과가 없다. bismuth compound는 c. pylori에 효과가 좋은 약물로 증명되어 있는데⁴⁷ Lambert와 그 동료들⁴⁸에 의하면 bismuth 제제를 투여한 후 4, 8주에 c. pylori가 각각 69%, 73% 소실된데 비하여 cimetidine 투여군에서는 c. pylori의 소실을 볼 수 없었다. metronidazole를 사용하면 c. pylori의 많은 소실을 볼 수 있으므로 항세양작용이 있다고 보고되었다⁴⁹.

위에서 살펴본 것처럼 소화성질환을 가진 많은 환자들의 상부위장관 조직에서 c. pylori가 검출되었고 또 이러한 환자들에게 bismuth 제제나 metronidazole을 투여하므로 병변의 소실은 물론 c. pylori의 검출율이 현저히 감소되었다는 사실들에서 c. pylori가 소화성질환의 원인일 가능성이 상당히 증가하였으나 아직은 확실히 증명되지는 않고 있다.

저자들의 연구결과에 의하면 c. pylori의 검출율이 69%에 달하였는데 배양이나 조직학적으로 검사하면 검출율이 더 높아질 것으로 추정된다.

요 약

1. 연구대상은 모두 54명으로 남자자 29명이고 여자는 25명이었다.
2. 연령별로는 50대가 21명으로 가장 많았고 30대가 12명, 60대가 그 다음이었다.
3. 모두 54명의 환자들중 소화성케양이 27명, 위염이 22명 위암이 5명이었다.
4. c. pylori는 모두 69%에서 검출되었는데 소화성케양에서는 63%가 검출되었다.

5. 배양이나 조직검사등을 통해 앞으로 검출율을 더욱 높이고 bismuth 제제등을 사용하여 C. pylori의 소실율을 관찰하여 c. pylori가 상부소화관에 미치는 영향을 더 규명할 필요가 있다.

참 고 문 헌

1. Langman MJS : *The Epidemiology of Chronic Digestive Diseases*. London, Edward Arnold, 1979.
2. Grossman MI : Peptic ulcer; New theories, new diseases. *Ann Int Med* 1981; 95 : 609.
3. Richardson CT : Pathogenesis of peptic ulcer. *Cecil Textbook of Medicine*, 1988, p 692.
4. Lewin KJ, Dowling F, Wright JP, Taylor KB : Gastric morphology and serum gastrin levels in pernicious anemia. *Gut* 1976; 17 : 551.
5. McGuigan E, Trudau WL : Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. *N Engl J Med* 1970; 28 : 358.
6. Stockbrugger R, Angervall L, Lundqvist G : Serum gastrin and atrophic gastritis in achlorhydric patients with and without pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12 : 209.
7. Varis K, Ihamaki T, Harkonen M, Samloff IM, Siurala M : Gastric morphology, function and immunology in first degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14 : 129.
8. Stockbrugger R, Larsson LI, Lundqvist G, Angervall L : Antral gastrin cells and serum gastrin in achlorhydria. *Scand J Gastroenterol* 1971; 12 : 209.
9. Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL, Jackson JJ, Fordtran JS : Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1979; 76 : 1449.
10. Wiersinga WM, Tytgat GN : Clinical recovery due to target parietal cell failure in a patient with Zollinger Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1977; 73 : 1413.
11. Turnberg LA : Gastric mucosal defence mechanisms. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 : 1.
12. Allen A, Garner A : Mucus bicarbonate secre-

- tion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* 1980; 21 : 249.
13. Viruses and duodenal ulcers(Editorial) *Lancet* 1981; I : 705.
 14. Vestergarrd BF, Rune SJ : Type-specific herpes simplex virus antibodies in patients with recurrent duodenal ulcer. *Lancet* 1980; I : 1273.
 15. Franzin G, Mu olo A, Griminelli T : Cytomegalovirus inclusions in the gastroduodenal mucosa of patients after renal transplantation. *Gut* 1981; 22 : 698.
 16. Krienitz W : Uber Jas Auftreten von mageninhalt bei carcinoma ventriculi. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 22 : 872.
 17. Steer HW : Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28 : 639-46.
 18. Marshall BJ : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; II : 1273 : 5.
 19. Marshall BJ, Warren JR : Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; I : 1311-4.
 20. Weiss G, Serfontein WJ : The efficacy of a bismuth-protein complex compound in the treatment of gastric and duodenal ulcers. *S Afr Med J* 1971; 45 : 467-70.
 21. Salmon PR, Brown P, Williams R, Read AE : Evaluation of colloidal bismuth in the treatment of duodenal ulcer employing endoscopic selection and follow up. *Gut* 1974; 15 : 189-93.
 22. Martin DF, Hollanders D, May SJ, Ravenscroft MM, Tweedle DEF, Miller Jp : Differences in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. *Lancet* 1981; I : 6-10.
 23. Warren JR, Marshall B : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; I : 1273.
 24. Marshall BJ, Warren JR : Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; I : 1311-4.
 25. Linda Booth, G Holdstock, H McBride, RS Lloyd, AD Pearson : Clinical importance of *C. pylori* and associated serum Ig G and Ig A Ab response in patients undergoing UGI endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39 : 215-219.
 26. Hazell SL, Lee A, Brady I, Hennessey W : *Campylobacter pyloridis* and gastritis association with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153 : 658-63.
 27. Jones DM, Lessels AM, Eldridge J : *Campylobacter*-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological, and serological studies. *J Clin Pathol* 1984; 37 : 1002-6.
 28. Tricottet V, Bruneval P, Vire O, Camilleri JP : *Campylobacter*-like organisms and surface epithelium abnormalities in active chronic gastritis in humans: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 1986; 10 : 113-22.
 29. Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ : Pyloiric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142 : 439-44.
 30. Gilman RJ, Leon-Barua R, Koch J : Rapid identification of *pyloridis* *Campylobacter* in Peruviana with gastritis. *Dig Dis Sci* 1986; 31 : 1089-94.
 31. Goodwin CS, Blincow E, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L : Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38 : 1127-31.
 32. Thomas JM, Poynter D, Gooding C : Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984; II : 100.
 33. Philips AD, Hine K, Lolms GKT, Woodings DF : Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984; II : 101.
 34. Buck GE, Gourley WK, Lee WK, Subramanyam K, Latimer JM, DiNuzzo AR :

- Relation of campylobacter pyloridis to gastritis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986; 153: 664-9.
35. Thomas JM: Campylobacter-like organisms in gastritis. *Lancet* 1984; II: 1217.
 36. Peterson WL, Lee EL, Feldman M: Gastric campylobacter like organisms in healthy humans: correlation with endoscopic appearance and mucosal histology. *Gastroenterology* 1986; 90: 1585.
 37. Strickland RG, Mackay IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 426-40.
 38. Greenlaw R, Sheahan DG, Deluca V, Miller D, Myerson D, Myerson P: Gastroduodenitis. A broader concept of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 660-72.
 39. Gear MWL, Truelove SC, Whitehead R: Gastric ulcer and gastritis. *Gut* 1971; 12: 639-42.
 40. Steer H, Newell DG: Mucosa-related bacteria in benign peptic ulceration, in Pearson AD, Skirrow B, Lier H, Rowe B(eds): *Campylobacter* 3. *Proceedings of the third international Workshop on campylobacter infections*. London, PHLS, 1985, pp 175-7.
 41. Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL: Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 1979; 76: 1449-57.
 42. Buck GE, Gourley WK, Lee WK, Subramanian K, Latmer JM, DiNuzzo AR: Relation of campylobacter pyloridis to gastritis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986; 153: 664-9.
 43. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ: Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloridisc campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.
 44. Nyren O, Adami HO, Bates S, et al: Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314: 339-43.
 45. Kasper G, Dickgiesser N: Antibiotic sensitivity of campylobacter pyloridis. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3: 444.
 46. Goodwin CS, Blake P, Blincow E: The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against campylobacter pyloridis. *J Antimicrobio Chemother.* 1986; 17: 309-14.
 47. Wilson TR: The pharmacology of tri-potassium di-citrate bismuthate. *Postgrad Med J* 1875; 51: 18-21.
 48. Lambert JR, Dunn KL, Turner H, Korman MG: Effect on histological gastritis following eradication of campylobacter pyloridis. *Gastroenterology* 1986; 90: 1509.
 49. Quintero Diaz M: Sotto escobar a. Metronidazole versus cimetidine in the treatment of gastrododenal ulcer. *Lancet* 1986; I: 907.