

# Helicobacter Pylori에 의해 誘發되는 胃疾患에 對한 考察

李淵月 · 孫彰奎 · 趙鍾寬\*

## Abstract

### A Study on the Gastric diseases caused by Helicobacter Pylori.

Lee Yeon Weol, O.M.D., Son Chang Kyu O.M.D., Ph. D., Cho Jong Kwan O.M.D, Ph. D.

This paper presents a study for a development of the oriental medical treatment on the gastric disease caused by Helicobacter Pylori.

Helicobacter Pylori is observed in stomach mucosa and it is caused gastric disease via various routes.

Helicobacter Pylori is spread generally mouth to mouth by men. So it is related to personal health condition or life style.

The treatment of Helicobacter Pylori is an antibiotic combination therapies, but it caused a problem of side effect and drug resistant.

In the oriental medical treatment, an immunopotentialion reduces an infective rate of Helicobacter Pylori and prevents a progressive gastric disease.

## I. 緒 論

消化器 疾患은 주로 불규칙적인 식사습관 및 잘못된 섭생, 산업화 도시화에 따른 환경의 오염, 스트레스의 증가와 약물의 오용 남용 등으로 발생되는데, 우리나라에서는 질병 중 수위를 차지하는 질환이다<sup>1,2)</sup>.

인체의 상부 위장관에서 야기되는 질병인 소화기 질환은 위산, aspirin, 비스테로이드계 소염제(NSAID), Helicobacter pylori(이하 H. pylori)등과 같은 공격인자가 증가하거나, 위점액층, 위점막층, 위혈류층과 같은 방어인자가 감소됨에 따라 점막 손상의 결과를 초래하게 되는 질환이 그 하나이

고, 또 하나는 소위 기능성 운동장애로서 위식도 역류질환으로 비심장성 흉통의 원인이 되기도 하며, 운동장애성 소화불량증으로 진단되는 질환으로 분류될 수 있다<sup>3)</sup>.

산도가 높은 위가 대부분의 균의 성장에 적합한 환경이 아님에도 불구하고, 인간과 일부 동물의 위에서 나선균이 관찰되었다는 보고는 이미 19세기부터 있었다. 그러한 균의 위궤양과의 관계는 1975년에 제기된 적이 있지만<sup>4)</sup> Marshall 과 Warren에 의해 만성 활동성 위염환자의 유문부 점막 생검 조직에서 curved bacilli를 관찰하고 세균 배양에 성공한 것은 1983년도 일이었다<sup>5)</sup>

현재는 H. pylori가 만성 위염, 급성위염, 소화불량, 흡수 장애증, 저산증, 위궤양, 십이지장궤양, 위암 및 위림프종과 관련이 깊은 것으로 알려져

\* 大田大學校 韓醫科大學 肝系內科學教室

있는데<sup>6,7)</sup>, 최근의 임상연구 결과에 의하면 산 분비보다 오히려 H. pylori가 위장질환의 재발 및 만성화를 초래, 암으로까지 이행케 하는 것으로 인식되고 있다<sup>8)</sup>.

H. pylori 감염의 유병률은 각국마다 차이는 있으나 전세계 인구의 절반이 넘게 감염되어 있는 것으로 추측되고 있다. 또한 H. pylori의 감염은 개발도상국에 많으며 10세까지 약 50%가 감염되어 영유아기에 감염률이 높은 반면 선진국에서는 영유아기는 적으나, 나이가 많아질수록 점차 증가되어 약 70%의 유병률을 나타낸다. 한국에서 증상이 없는 사람에서 나이에 따른 유병률은 0-9세 27.3%, 10-19세 32%, 20-29세 58.7%, 30-39세 58%, 70세이상 62.2%로 알려져 있으며 남자 56.6%, 여자 52.4%로 남녀간에는 차이가 없고 전체 성인에서 유병률은 54.3%로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

현재 H. pylori 치료에 항생제 병합요법이 사용되고 있으나, 100% 박멸되지 않으며 부작용 및 약제 내성의 문제가 있다. 또한 H. pylori에 감염된 사람의 일부는 심각한 소화기질환이 발생함을 감안하면 치료보다는 예방이 필요함을 알 수 있다. 따라서 H. pylori의 근절은 위장질환의 효과적인 예방 및 치료를 위하여 필수적으로 요구되고 있으며<sup>10,11)</sup>, 서양의학에서는 이미 많은 연구가 진행되고 있다<sup>9,12-15)</sup>. 그러나, 한방적으로는 H. pylori에 대한 구체적인 접근이 진행되지 못한 것으로 思料되어, 이에 著者は H. pylori의 韓方的 治療法을 開發하기 위한 일환으로 H. pylori에 대해 考察한 結果 若干의 知見을 얻었기에 보고하는 바이다.

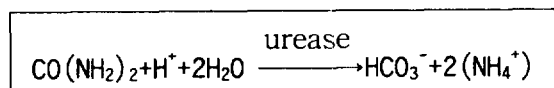
## II. 本 論

### 1. 세균학적 특성<sup>16-19)</sup>

H. pylori는 나선으로 된 Gram negative, 미호기성 간균으로 크기는  $0.5 \times 3.0\mu\text{m}$  정도이고, 4개에서 6개의 편모를 가지고 있으며, PH 3.0-중성 영역에서 생존이 가능하고, 산성조건하에서는 균체가 증식을 하지 않고, 다만 산에 대한 저항성이 강한 것이 특징으로 이 균에 의한 감염 및 발병요

인으로는 urease의 균체의 고분비, cytoxins의 생산, flagella에 의한 운동성 또는 위 점막세포에의 특이적인 부착능력이 알려져 있는데, 이러한 요인들은 H. pylori의 근절을 목표로 하는 연구의 target으로 주목되고 있다. 위점막에 있는 점액아래에 살며 식도, 십이지장, 맥켈 계실등 위상피 세포로 metaplasia한 곳이면 어디든지 존재할 수 있다. 이들은 나선형으로, 편모를 이용해 운동할 수 있어 위점막에 있는 점액층을 뚫고 들어가 그 아래에 머무를 수 있다. 외막에는 ipopolysaccharide (LPS)가 있는데, LPS는 내독소 활성, mitogenicity, pyrogenicity, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , interleukin과 같은 cytokine을 자극하는 활성이 있으나, 대장균에 비해서는 활성이 낮은 편이다. 세포막의 구성도 일반 동물 및 미생물에서는 아주 드문 cholesteryl glucosides(CGs)를 많이 함유하고 있다. 그러나 이러한 성분의 역할은 명확하게 규명되어 있지 못하다. 외막 단백질 중에는 heat shock protein(HSP)와 porin이 있어 LPS와 비슷한 경로로 위점막 병변을 유도하리라 추측된다. 이외에도 활발한 운동성을 부여하는 flagellar가 외막에 연결되어 있고 이것은 flagellin 단백질이며, Fla A와 Fla B의 subunit로 구성되어 있다. 또 고분자량의 urease효소를 가지고 있어 urea를 암모니아와 중탄산염으로 분해하여 주위 환경을 염기상태로 만들어 위산으로부터 자신을 보호할 수 있다.

H. pylori 위내에서 생존할수 있는 이유는 H.pylori는 urease라는 효소를 함유하고 있어 위산속의 urea를 bicarbonate와 ammonia로 분해한다. 이것이 위산을 중화시켜 H.pylori주위에는 중성산도를 유지하는 일종의 띠가 형성되며 H.pylori는 이곳에서 생존한다.



H.pylori는 또한 신체의 세균에 대한 방어기전이 위의 mucus lining까지 미치지 못한다는 것 때문에 살아남을 수 있다. 백혈구, Killer T cell 등 방어 기전에 참여하는 세포들이 H.pylori가 있는

위의 Mucus lining 까지 도달하지 못하는 것이다.

## 2. 역사

1980년 호주의 병리학자인 Warren<sup>5)</sup>은 내시경 생검조직에서 Campylobacter-like organisms을 발견하였고 Marshall<sup>20)</sup>은 1983년에 위 유문부 생검 조직에서 처음으로 미호기성 만곡 세균 (microaerophilic curved bacteria)을 배양하는데 성공하였다. 또한 이들은 100명의 만성위염 환자 중 58명의 위 전정부점막 생검조직에서 동일 형태의 세균을 관찰하였고 환자 11명의 위조직에서 세균을 배양하여 이 세균이 활동성 만성위염 또는 십이지장궤양의 원인과 관계가 있을 것이라고 주장하였다<sup>5,20)</sup>. 이들이 발견한 Campylobacter-like organisms은 그후에 Campylobacters와 유사한 특성으로 Campylobacter pyloridis라 불리게 되었으나<sup>21)</sup>, 1987년 Marshall과 Goodwin은 이 이름이 세균명명에 관한 국제기호의 규칙에 맞지 않는다고 하여 Campylobacter pylori로 개명하게 되었고, 다시 이 균의 미세 구조와 지방산 구성이 Campylobacters와 매우 다름이 밝혀져<sup>22-25)</sup>, 1989년에 Goodwin등<sup>19)</sup>에 의해 H. pylori라는 이름으로 바뀌어 현재에 이르게 되었다.

## 3. 역학

H. pylori 감염의 유병률은 각국마다 차이는 있으나 전세계 인구의 절반이 넘게 감염되어 있는 것으로 추측되고 있다. 선진국에서는 20세 이전에 감염되는 경우는 드물고 40세에는 약 20%정도가 감염되어 있으며, 60세가 되면 40%에서 60%정도가 감염되어 있다. 하지만 선진국 내에서도 사회경제적 지위에 따라 유병률이 달라서 미국의 경우 흑인이나 히스패닉계 인종에서 백인에 비해 유병률이 높다. 또 가족내에 H. pylori에 감염된 환자가 있는 경우 그 가족내에서의 유병률이 80%까지 올라간다는 보고도 있다. 후진국에서는 정확한 데이터가 있는 경우가 드물지만 2세에서 8세사이의 어린이의 경우 1년에 약 10%정도가 감염되어 20대 이하에서 이미 80%이상이 감염되어 있다<sup>17,26)</sup>.

H. pylori감염의 유병률에 비하여 실제 위염이나 궤양을 나타내는 인구는 적으나 H. pylori감염균은 비감염균에 비하여 십이지장궤양의 발생률이

4배 더 높고 위궤양의 80%, 십이지장궤양의 95% 이상에서 H. pylori가 검출된다고 보고 되고 있다<sup>12)</sup>.

한국인에 있어서 H. pylori 감염률은 미국이나 호주등의 선진국에 비해 매우 높아서 이미 5세경에 그들 나라의 50대와 같은 50%의 감염률을 보이고 8세가 되면 전 국민의80%, 20대가 되면 전 국민의 90%이상이 H. pylori에 감염되어 있다<sup>9,12,13,14,27)</sup>.

최근의 역학조사자료에 따르면 20세기초에 비해 H. pylori의 유병률이 전 연령에서 낮아지고 성인에서 새로 감염되는 발병률도 낮아지고 있다. 이렇게 유병률이 낮아지고 있는 이유는 잘 알려지지 않고 있지만 건강이나 위생상태의 변화, 사회경제적 환경의 변화, 항생제의 사용, 코호트 효과 때문인 것으로 생각되고 있다<sup>17)</sup>.

## 4. 발병기전

직접적 기전 및 간접적 기전으로 구분할 수 있다. 직접적 기전은 H. pylori에서 분비되는 여러 세포독성인자가 위상피세포에 손상을 주는 것, urease에 의하여 생성된 암모니아가 점막 손상을 일으키는 것, 그리고 H. pylori로부터 호중구를 끌어들이 수 있는 화학주성인자가 점막내로 흡수되어 혈액내 호중구의 점막 침윤을 유도하는 것 등<sup>4,28,29)</sup>이며, 간접적 기전은 위상피세포에서 interleukin-8 등의 chemokine (chemotactic cytokine)의 분비가 증가하게 되어 염증세포가 침윤하는 것이다. 점액층은 단백질, 당단백 및 지질로 구성된 복합체로서 생체내에서 위장관 점막을 덮고 있으며 장내 병원균 및 독성물질로부터 상피세포를 보호해준다고 알려져 있다. 그러나 최근의 연구결과에 의하면 점액층과 유사한 환경에서 H. pylori 운동성이 증가되었을 경우 위상피세포로부터 cytokine 유전자의 발현이 상향조절되어 점액층이 H. pylori 감염자체를 지속시키는 역할을 담당할 것이라고 제시하였다<sup>4,28,30)</sup>.

## 5. 전파양식

H.pylori의 감염경로는 아직 알려져 있지 않다. 위장관의 다른 병원균인 Salmonella typhi와 같이 오염된 환경이나 H. pylori의 동물숙주가 발견되

는 인수공동 전염일 수도 있으나 아직까지는 살아 있는 *H. pylori* 가 주변환경에서 동정된 적은 없다. 또한 각각의 *H. pylori* 의 균주마다 각자 다른 숙주를 가지고 있기 때문에 *H. pylori* 가 주변환경이나 동물에서 감염되는 것보다는 현재는 감염경로가 사람에서 사람으로 전파되는 것으로 생각되고 있다<sup>30)</sup>.

#### (1) 구강-구강 전파

구강간 전파는 가장 강력히 의심되는 감염경로이다. 구강내에서 *H. pylori* 배양은 대부분 실패하였으나, 타액 및 치석에서 중합 효소 연쇄 반응법 (polymerase chain reaction; PCR)으로 *H. pylori* DNA가 검출되었다<sup>31)</sup>. 특히 위식도 역류, 구토 혹은 내시경검사 직후에는 일시적으로 구강내에 *H. pylori*가 정착할 수 있으므로 구강간 전파의 가능성은 더욱 높아지게 된다. 개발도상국에서는 영유아기에 감염율이 매우 높은데, 이는 가족구성원이 밀집되어 거주하고 있으며 영유아기에 역류 및 구토가 흔히 발생하기 때문에 구강간의 전파로 이루어지는 것이라 생각되고 있다. 과거 우리나라에서는 할머니들이 유아에게 음식을 미리 씹어서 입에 넣어주는 경우 (pre-mastication)가 많았는데, 이때 균이 전파될 가능성이 높은 것으로 여겨지고 있다. 내시경을 하는 의사는 일반 대조군에 비하여 감염율이 높음을 유념해야 한다. 특히, 내시경 시행 초창기에 glove를 착용하지 않았던 내시경 의사의 감염율은 매우 높았다. 그러므로 내시경 의사 및 간호사는 내시경 시술동안에 감염되지 않도록 보호장구를 착용해야 하며, 내시경이 끝난 후 철저한 소독으로 다른 환자가 감염되지 않도록 주의하여야 한다<sup>32)</sup>.

#### (2) 대변-구강 전파

대변-구강 전파의 가능성이 높을 것이라고 제기되어 왔으나 아직까지 이를 증명할 자료는 별로 없는 실정이다. 대변에서 균 배양되었다는 결과가 보고<sup>33)</sup>되었지만, 한 연구자에서만 성공했으며, 다른 연구자들은 그 결과를 확인할 수 없었다. 또한 대변에서는 PCR 억제제가 다량 포함되어 있어 *H. pylori* DNA를 검출하기도 쉽지 않았다. 설령 DNA가 검출된다 하더라도 그것이 증식할 수 있

(replicative) 균 인지, 증식할 수 없는 (coccoid) 균 인지, 죽은 균인지 알 수 없는 것이다. 대변-구강 전파의 가능성을 간접적으로 뒷받침하는 연구 결과들이 있다. 칠레에서 시행된 대규모 역학조사 결과를 보면 조리되지 않은 야채 섭취와 *H. pylori* 감염율과는 유의한 상관이 있었다. 또한, 개발도상국에서 공동 상수원 사용과 균 감염율과 밀접한 관련이 있었고 식수에서 *H. pylori* DNA가 검출되었다<sup>34,35)</sup>.

#### (3) 중간숙주

집에서 기르는 고양이에서 *H. pylori*가 발견되었다는 보고가 있으나 그 중요성은 낮을 것으로 생각되고 있다. 최근에 집파리가 *H. pylori* 벡터로 작용한다는 보고가 있어 주목을 받았다. 집파리를 *H. pylori* 균체 (Colonies)에 노출시킨 후 일정한 시간후에 집파리의 체부 및 장에서 균이 분리되었다는 것이다. 이러한 벡터 가설은 위생상태가 불량한 사회에서 적용될 수 있다.

#### 6. 상부 위장관 질환과의 관계

위염, 소화성 궤양 및 위암을 포함한 위질환과 *H. pylori*와의 관계는 여러 인구집단에서 많은 연구들을 통해 확인되고 있는데, 그 결과를 요약하면<sup>36)</sup> 활동성 위염 환자의 위 생검 조직에서 *H. pylori* 검출율은 62-90%인데 반해 위염이 없는 환자에서는 0%-14%였다. Yardely와 Paull에 의한 보고<sup>36)</sup>에 의하면 *H. pylori*양성율이 위궤양 환자에서는 61%, 십이지장궤양 환자에서는 85%에 이른다 고 하였다. 또한 위암 환자중 70%정도가 *H. pylori*에 대한 항체를 가지고 있고 장형 (intestinal type) 위암 환자의 90%에서 주위의 정상 점막에서 *H. pylori*가 분리된다는 보고가 있었다<sup>37)</sup>.

#### (1) *H. pylori*와 정상 위점막<sup>17)</sup>

*H. pylori*가 조직학적 만성 위염의 병인론에 있어서 원인적 역할을 할 것임이 강력하게 시사되나 일부의 예에서는 *H. pylori*가 검출되더라도 조직학적으로 정상인 위점막이 관찰되는 경우가 종종 있다. 그 빈도는 조직학적으로 정상적인 위점막의 10%내지 20%내외 정도로 알려져 있는데 이처럼 보고자마다 차이가 큰 이유는 위점막의 정상조직학적 소견을 어떻게 정의하느냐에 달려있다고 생

각된다. 이러한 사람들에서는 H. pylori 와 인체숙주의 면역학적 방어기전 사이에 평형이 유지되고 있다. 이러한 균형이 깨지면 H. pylori의 폭발적인 증가가 일어나면서 위염이 생기는 것으로 추측되고 있다.

#### (2) 만성위염

위유분부를 주로 침범하는 B형 만성 위염환자에서 H. pylori의 유병률은 거의 100%에 가깝고, 알콜이나 비스테로이드계 소염제(NSAID)와 같이 명확한 원인이 있는 위염환자의 경우에는 H. pylori가 유병률이 낮은 것으로 보아 H. pylori가 만성위염의 원인이 될 수 있음을 간접적으로 알 수 있다<sup>17,18)</sup>. H. pylori 감염시 다양한 염증세포의 침윤이 있게 되는데, 복통, 구토등 급성 위염의 증상이 나타나고, 급성기가 지나가면 염증세포가 호중구에서부터 림프구로 일부 대치되고, 림프여포(lymphoid follicle)도 발달한다. 만성 위염 초기에는 점막 상층부와 점막 고유층에 많은 단핵구들의 침윤이 있게되고 진행하면 점막하부에서 염증세포의 침윤이 많게 된다. 활동성 위염에서는 중성구의 침윤이 심해지는데 위점막 고유층에서 상피세포 사이사이로 이동하며 소화염(cryptitis)을 만들거나 소화강내에 변성되거나 죽은 중성구들이 모여 소화농양(crypt abscess)을 만드는데 때로 이러한 과정은 "좌절된 탐식능"이라고 불리기도 한다<sup>38)</sup>.

H. pylori 감염이 있을 때 위점막 상피세포에서 IL-8의 분비는 증가하고 특히 중성구 침윤이 있는 활동성 위염에서는 현저히 증가한다<sup>39)</sup>.

위염을 유발하는 가능한 기전으로서 위 상피세포에의 유착을 통해서 혹은 phospholipase C 나 당분해효소 또는 단백분해작용을 하는 효소의 분비를 함으로써 또는 urease에 의해 생성되는 ammonia가 세포손상을 유발할 것이라는 가설들이 있다. 실험적으로 돌연변이를 일으켜서 urease를 만들지 못하는 H. pylori의 strain을 접종시킬 경우에는 위점막에 염증변화를 일으키지 못한다는 연구보고도 있다. 그 외에는 chemotatic factor나 H. pylori filtrate의 역할에 관한 연구들도 있다. 또한 실험적으로 위상피세포를 H. pylori로 감염시키면 위상

피세포로부터 interleukin-1, interleukin-8 및 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)과 같은 cytokine이 분비되는데 이들이 위점막내로 염증세포들을 끌어모아 염증반응을 촉발할 가능성이 있다. H. pylori가 분비하는 vacuolating cytotoxin이 일차적으로 위 상피세포에 손상을 주고 이어서 위점막내의 염증반응이 시작될 가능성도 있다. 상술한 여러 독성 인자들중 어느 하나가 단독으로 작용하는 것인지 혹은 여러인자가 같이 동시에 또는 시차를 두고 작용하는 지에 대하여서는 불확실하나 후자일 가능성이 많다고 생각된다<sup>4,18,28,29,39)</sup>.

위유분부를 주로 침범하는 B형 만성위염의 병인론에 있어서 H. pylori가 원인적 역할을 할 것임을 시사하는 증거로는 다음과 같은 것들이 있다<sup>18,40)</sup>.

첫째, H. pylori의 colonization이 있는 경우에는 위점막의 조직학적 변화와 전자현미경상의 변화가 관찰된다.

둘째 혈청에서 H. pylori에 대한 특이항체가 발견된다.

셋째, 연령이 증가할수록 만성위염과 H. pylori 감염률의 빈도는 평행하여 증가한다.

넷째, Koch의 가설을 만족시키는 동물실험과 인체실험들이 있다.

다섯째, H. pylori를 박멸시킬 경우 조직학적 위염의 호전이 관찰된다.

#### (3) 비궤양성 소화불량<sup>17,18)</sup>

비궤양성 소화불량은 기질적인 질환이 없으면서 상복부에 복통이나 기타 불편감이 만성적으로 반복되는 경우를 말한다. 환자들이 호소하는 증상은 다양하며 증상이 다양한 만큼 병태생리도 단순하지 않을 것으로 생각된다. 즉 위산분비의 장애, 위장의 운동성의 장애, 섭취하는 음식물에 대한 예민도, 심리적인 이상 및 십이지장 내용물의 위로 역류등이 비궤양성 소화불량의 기전으로 제시되고 있다. 그러나 이상 소견들이 모든 환자들에 의하여 공통적으로 증명된 것은 아니며 모든 환자들에서 이러한 이상 소견들이 발견되는 것도 아니다. H. pylori감염 및 이와 연관된 위십이지장염이

비궤양성 소화불량의 병태생리에 얼마나 관여하는지는 불명확하다. 선진국의 경우 비궤양성 소화불량 환자들은 대조군에 비하여 *H. pylori* 감염률이 높다는 보고와 만성 복통을 호소하는 어린이들에서 복통이 없는 대조군보다 *H. pylori* 감염률이 높다는 보고들이 있기는 하다. 또한 *H. pylori*를 박멸시킨 후 1년간 살펴본 결과 *H. pylori*가 없어진 환자들에서 그렇지 않은 환자들에 비해서 임상증상의 호전이 현저했다는 보고들이 있다. 그러나, 이러한 연구결과들은 임상증상에 기초를 둔 비궤양성 소화불량의 정의 자체가 애매모호할 뿐만 아니라 주관적인 증상의 호전여부를 객관화시키기 어렵기 때문에 선뜻 받아들이기 어렵다. 비궤양성 소화불량 환자들에게 가짜약(placebo)만을 투여하더라도 증상의 호전이 있을 수 있으며 조직학적으로 심한 위염이나 십이지장염 환자가 얼마든지 아무런 증상 없이 지낼 수가 있다. 따라서 *H. pylori* 감염과 임상증상을 연관시키고자 한 많은 연구들은 명료한 결론은 이끌어 내는데 대부분 실패하고 있다. 그러므로 비궤양성 소화불량환자에서 *H. pylori* 감염이 발견되었다고 하여도 이의 박멸을 위하여 항생제를 투여하는 치료행위는 아직 인정받지 못하고 있다.

#### (4) 소화성 궤양

위궤양 및 십이지장궤양은 그 발생빈도가 매우 높음에도 불구하고 아직도 어떠한 기전을 통해 발병하며 왜 완치되지 않고 자주 재발하는가에 대한 명쾌한 대답이 없는 실정이다. 수 많은 가설중 최근들어 *H. pylori* 감염이 소화성 발생원인으로 작용할 수 있다는 가설이 제시되고 있지만 *H. pylori*가 단독으로 궤양을 일으키는 것은 아닐 것이라는 추측이 가능하다<sup>15)</sup>.

소화성 궤양은 여러 인자가 관여하여 발생하는 다인자성 질병(multifactorial disease)으로 이해되고 있다. 근세까지 유전적 요인과 환경적 요인이 맞아 떨어졌을 때 궤양이 발생되리라 생각되어 왔다. 소화성 궤양 환자에서 20-50%의 가족력이 있는 점, 쌍생아 소견이나 혈액형 항원을 대상으로 한 연구 결과 가족성 십이지장 궤양 들은 유전적 소인이 있음을 말해주고 있으며, 환경적 요인으로

는 비스테로이드계 소염제(NSAID), 흡연, 음주 등이 거론되고 있다. 소화성 궤양의 병태생리는 공격인자(위산, 펩신, NSAID, 흡연, 산소유리기, 알콜 등)와 방어인자(점액, 중탄산이온 분비, 위점막 혈류, 빠른 상피세포의 재생, prostaglandin 및 상피성장인자 등) 사이의 불균형 때문이라는 것이 현재까지의 정설로 인정되고 있었으나 *H. pylori*가 발견된 후 모호했던 병인의 많은 부분이 설명되게 되었다<sup>26,41)</sup>

*H. pylori*와 십이지장궤양은 밀접한 관련을 갖는데 가능한 기전은 다음과 같다. 십이지장에도 위상피화생(gastric metaplasia)이 발생할 수 있는데, 여기에 *H. pylori*가 정착하여 염증반응을 일으키면서 십이지장궤양이 발생할 수 있다<sup>42)</sup>. 또한 *H. pylori*는 위전정부의 G 세포로부터 gastrin 분비를 촉진시키고 동시에 D 세포에서 somatostatin 분비를 억제하여 위산분비를 증가시켜 십이지장궤양 발생을 유도하는 것이다. *H. pylori*에 감염되어도 대부분은 아무런 소화기 증상이 나타나지 않으며 심각한 위·십이지장 질환을 초래하지 않는다. 일부분만이 소화성 궤양 등의 질환이 발생되는데 그 원인은 아직까지 규명되지 못하였다. 단지 추측하는 가설로는 균주의 특이성, 위염의 분포, 산분비의 정도, 위점막 위축의 발현 및 enterochromaffin-like (ECL) 세포의 밀도 등이 있으나 어느것도 규명된 것이 없는 실정이다<sup>26)</sup>. 최근에는 세포자살(apoptosis) 및 세포증식(proliferation)의 증가가 질환 발생에 중요한 역할을 담당할 것이라는 연구결과가 보고되고 있다. 소화성 궤양 환자에서 *H. pylori*의 양성율이 대조군에 비해 높고, 제균을 하면 소화성 궤양의 치유가 촉진되며, 궤양의 속성인 높은 재발율이 현저히 감소하여 *H. pylori*가 소화성 궤양의 주범일 것임이 많은 학자들에 의해 주장되고 있다<sup>43)</sup>.

*H. pylori*가 위궤양이나 십이지장궤양을 유발했다는 연구보고는 아직 없으나 십이지장 궤양환자의 100%에서, 위궤양환자의 80%이상에서 *H. pylori*가 발견되는 것으로 보아 *H. pylori*가 소화성 궤양의 중요한 원인인자의 하나일 것으로 인정되고 있다. 또한 소화성 궤양환자에서 *H. pylori*를

박멸시킬 경우 위궤양이나 십이지장궤양의 재발을 현저히 낮출 수 있다는 여러보고<sup>44,45)</sup>가 발표된 후 궤양의 일차적인 치유라는 문제 외에 재발을 방지하기 위한 근본적인 재검토가 필요하게 되었다.

1994년 미국 NIH에서 개최된 "소화성궤양에 있어서 H. pylori에 관한 Consensus Development Panel"에서는 H. pylori에 감염된 소화성 궤양의 경우 최초 발병이든 재발이든 관계없이 위산분비 억제제와 함께 항생제 요법을 병행할 것을 권장하고 있다<sup>40)</sup>. 그러나, 약 10%의 십이지장궤양 환자에서는 H. pylori박멸에도 불구하고 궤양의 재발이 있다는 보고가 있다. 또한 광범위한 항생제의 복용으로 발생할 수 있는 항생제 연관 대장염이나 항생제 남용에 따른 장내 내성균 출현과 같은 문제를 초래할 수도 있다. 이와같은 문제점 및 재발의 기왕력이 있는 소화성 궤양환자에 한하여 H. pylori 박멸을 염두에 둔 항생제 투여를 궤양치료제와 병행해야한다는 신중론을 펴는 임상 의들도 많다<sup>17,18)</sup>.

#### (5) 위암

위암은 우리나라에서 가장 흔한 악성종양의 하나로서, 가장 높은 사망율을 나타내고 있다. 위암의 발생에 환경적 요인이 중요한 것으로 인식되어 왔으며, 특히 음식과 관련이 높은 것으로 알려졌는데 소금이 위축성 위염을 유발하여 위암의 전구병변이 발생한다는 가설이 제시되기도 하였으나, H. pylori가 발견된 이후 만성위염의 원인 인자로 규명되면서, H. pylori 감염이 위암의 전구병변이라고 알려진 만성 위축성위염 및 장상피화생을 유발할 수 있음이 확인되었다<sup>44,46)</sup>.

1994년 WHO산하의 암 연구기관인 IARC에서는 H. pylori를 확실한 발암물질인 'group 1 carcinogen'으로 분류하였고<sup>47)</sup>, Huang 등<sup>48)</sup>과 Hansson 등<sup>49)</sup>의 H. pylori의 혈청학적 검사에 대한 전향적인 코호트연구에서 H. pylori의 항체 양성자에서 위암 발생률이 통계적으로 유의하게 높다고 하였다.

한편, 장형화생과 이형성은 위의 전암병변으로 이미 잘 알려져 있는데, 특히 Type III (incomplete, sulfomucin-positive or colonic) 장형화생이 위암의 중요한 전암병변이며<sup>50,51)</sup>, 이들 전암병변을 야기하

는데 H. pylori는 방아쇠 역할 혹은 촉매역할을 한다는 여러 편의 논문이 발표되었다<sup>52-56)</sup>. H. pylori 감염과 관련된 위암은 장형(intestinal type)으로 알려져 있으나, 최근 보고에 의하면 젊은 위암환자에서 H. pylori의 위험도는 13.3으로 매우 높았으며 미만형(diffuse type)이 많은 것으로 나타났다. 이는 H. pylori 감염으로 인한 염증반응이 위암 발생과 관련된 인자들과 작용하면서 전구병변을 거치지 않고도 위암이 발생할 수 있음을 보여준 결과이었다. 이러한 연구결과들을 바탕으로 WHO에서 H. pylori를 group 1 carcinogen으로 인정하였다. 위암 병인에서의 H. pylori 역할은 다양하다. 위액내 항산화제인 비타민 C가 감소되고, 산소 라디칼에 의한 산화성 DNA 손상이 증가되며, 상피세포 증식 및 세포자살이 증가된다. 이러한 작용으로 만성위염에서 위축성 위염 및 장상피화생으로 변환되며, 여기에 여러 환경적 인자 및 유전적 인자가 더해지면 장형의 위암이 발생된다<sup>46)</sup>. 위축성 위염이 발생되기 전에 유전자 손상을 받아 돌연변이 세포가 축적이 되면 미만형의 위암이 발생되게 된다<sup>44,46)</sup>. 우리나라에서 시행되었던 결과를 보면 위암환자에서 H. pylori의 위험도는 3.3이었으며, 위암환자에서 장상피 화생의 빈도가 높았고 그 정도도 더 심하였으나 Cag A 양성 여부, 장상피 화생 아형 및 위축성 위염의 정도와는 차이가 없었다. 그러므로 장상피 화생이 심한 H. pylori 감염환자는 위암의 위험도가 증가될 것으로 여겨진다.

위장의 장형화생이란 만성위염과 같은 계속된 자극 등에 의하여 위상피세포가 소장 및 대장의 상피세포와 비슷한 형태학적, 조직화학적 대치됨을 말한다. 위장의 장형화생의 분류는 크게 두 가지로 분류하는데, 제 1형 또는 완전형 장형화생은 배상세포(golet cell), 췌자연(brush border)을 지닌 흡수세포(absorptive cell)가 존재하고 때로 paneth cell과 villi등이 관찰 될 수 있으며 조직화학적으로 배상세포에 sialomucin이 함유되어 있는 것이 특징이다. 제 2형 또는 불완전 장형화생은 췌자연을 갖는 흡수세포를 관찰할 수 없는 장형화생을 말하며 조직화학적으로 배상세포에

sufomucin을 함유하고 있다. 이러한 장형화생은 H. pylori 감염이 오래 지속되면 잘 발생함으로써 H. pylori는 위암의 촉진인자로 생각된다<sup>57)</sup>. 그러나, 전 세계인구의 절반이상이 H. pylori에 감염되었고 그 중 극소수에서 위암이 발생한다는 것을 고려하면, 위암 발생에서 H. pylori가 차지하는 역할이 어느정도 되는지 확인되지 못하였다. 더군다나 암 발생에서 initiation, promotion 및 progression의 어느 단계에서 작용하는 가를 알 수 없었다. 향후 이에 대한 실험적 연구가 활발히 진행될 것으로 생각되어진다.

한국, 중국, 일본, 브라질, 콜롬비아등과 같이 H. pylori의 감염률이 높은 지역에서 위암의발생이 높고, 사회경제적 지위가 낮고 나이가 많은 사람들에서 위암의 발생빈도와 H. pylori감염률이 높은 흑인이나 히스패닉계 인종에서 위암의 빈도가 높다는 역학적인 사실에 근거하여 H. pylori가 위암의 발생에 관여할 것이라는 연구보고가 있다. 그러나 H. pylori의 감염률이 유사함에도 불구하고 위암의 발생빈도가 지역에 따라 다르고, 어떤 집단에서 H. pylori의 감염률이 높은데도 불구하고 위암의 발병률이 낮으며, 성별에 따라서는 H. pylori 감염률이 차이가 없지만 위암은 남자에서 발병률이 높다는 반대 의견도 있다. 또, 위암발생 가능성이 높다고 알려진 atrophic hypochlorhydric stomach에서는 H. pylori가 증식하기 어렵다는 연구결과도 있다<sup>17,18)</sup>.

#### (6) 위암과종<sup>17,18, 58,-62)</sup>

위에서 발생하는 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue; MALT)의 90% 이상이 H. pylori 감염에 기인되는 것으로 생각되고 있다<sup>58)</sup>. 림프여포의 경우, 정상적으로 체부 점막의 기저부에서 림프구의 집합체 형태로 종종 관찰되지만 그외의 림프 여포는 비정상적 소견이다<sup>59)</sup>. 위내에서 장기간의 H. pylori 집락 형성은 사람과 실험동물에서 점막의 기저부에 림프구 집합체와 림프 여포의 형성을 유도한다<sup>60)</sup>. 이들 여포 주위에 B림프구가 증식되고 이들 중 많은 수가 주변 점막 세포를 침범하며, 위 림프종은 이러한 위 점막연관 림프 조직에서 발생한다는 보고와 함

께 림프 여포와 H. pylori와의 관련성에 관한 많은 연구가 있어 왔다. MALT는 H. pylori 국소 감염을 해소하기 위하여 나타난 면역 방어 시스템으로 H. pylori-반응성 T 림프구, 형질세포 및 다른 B 림프구로 구성되어 림프여포의 형태로 존재하게 된다. 위 MALT에서 발생하는 림프종(gastric MALT lymphoma)은 다른 림프종과 차이점이 있는데, CCL 세포(centrocyte-like cell)로 구성되어 있는 림프여포의 변연부(marginal zone)에서 발생하며 림프상피 병변(lymphoepithelial lesion)이 나타난다<sup>58)</sup>. 1991년에 H. pylori에 의한 만성위염과 low-grade gastric MALT lymphoma의 관련성이 보고<sup>58)</sup>되면서 H. pylori가 림프종에 원인적 역할임이 제시되었다. 이 후 많은 연구결과가 발표되면서 인과관계를 뒷받침해주고 있다.

첫째, 역학적 연구에서 H. pylori 감염률이 낮은 구미국가에서도 MALT lymphoma 증례의 90% 이상에서 세균이 발견되며, 군 감염된 사람들 중에 림프종 발생률이 높은 것으로 나타났다<sup>17,18)</sup>.

둘째, H. pylori-연관 만성위염과 MALT lymphoma 사이에 B 림프구의 idotype identity가 있음이 보고<sup>61)</sup>되었다.

셋째, H. pylori 박멸이 low-grade MALT lymphoma 관해를 유도한다는 많은 보고가 있었다<sup>62)</sup>. 최근 gastric MALT lymphoma의 분포를 조사한 연구결과가 발표되었는데, 림프종 병변이 없는 부위를 cardia, body, antrum의 3 영역으로 나누어 각각 소만부 및 대만부에서 조직검사를 시행한 결과 1개 영역에서만 양성으로 나온 경우가 53%, 2개 영역에서 나온 경우가 32%이었으며 3개 영역 모두에서 나온 경우가 15%로 전형적인 다병소(multifocal) 질환임을 제시하였다. 그러나 low-grade MALT lymphoma의 일차 치료로 H. pylori 박멸이 시도되면서 점차 중요한 의문점들이 제기되고 있다. 항생제 치료 후에 효과판정의 시기는 언제가 좋은가, 지속적으로 검출되는 분자수준의 질환(molecular disease)의 임상적 의미는 무엇인가, 보다 깊이 침윤된 병변의 경우 H. pylori 박멸에 대한 반응은 어떨 것인가, 항생제만으로 유도된 관해는 얼마나 지속될 것인가, H. pylori



재감염된 경우 림프종도 재발할 것인가 등의 질문에 답하기 위해서는 앞으로 많은 임상연구가 수행되어야 할 것이다. 현재로서는 위장을 벗어나서 원격전이된 MALT lymphoma는 균 박멸로 관해에 이를 수 없으며, high-grade MALT lymphoma의 경우 균 박멸로 관해를 유도하였다는 보고가 있으나 관해에 도달하지 못하였다는 보고가 많아 표준치료로 인정되지 못한다. 현재까지의 연구결과를 종합하면, 내시경 조직검사상 low-grade MALT lymphoma로 진단되었을 때 적절한 staging work-up을 시행하여 병기가 IE1인 경우 균박멸 치료를 시행할 수 있으며 정기적인 추적검사를 통하여 관해여부를 판정하여야 할 것으로 생각된다.

H. pylori 감염이 non-Hodgkin's lymphoma나 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma와 관계가 있다는 역학조사가 있고, MALT lymphoma와 H. pylori를 박멸시킨 결과 종양이 소실되었다는 보고가 있다<sup>17,18)</sup>.

### 7. 진단

H. pylori에 대한 검사를 고려할 경우에는 세가지의 특성을 염두에 두어야 한다. 첫째, H. pylori가 상주하는 곳은 위장관중에서 위유문부에 주로 국한되어 있기 때문에 다른 세균의 검출과는 달리 세균배양을 목적으로 할 경우에는 반드시 위내시경을 통해서만 검체 수집이 가능하다. 둘째, 만성적이며 지속적인 감염이므로 이에 대한 혈중항체도 다른세균의 급성감염때와는 달리 단시간내에 변화를 기대하기 어렵고 장기간 역가가 유지된다. 셋째, 강력한 urease를 분비한다. 물론 H. pylori만이 urease를 분비하는 유일한 세균은 아니나 Proteus보다 1,000배 가량 강력한 것으로 알려져 있다<sup>17,18)</sup>.

#### (1) 내시경 생검 조직<sup>63)</sup>

##### 1) 현미경 관찰

내시경으로 얻은 생검 조직을 Warthin-Starry silver 염색을 하면 까만 curved rod형태의 세균을 관찰할 수 있고, Gram(-) curved bacilli를 관찰할 수 있다.

##### 2) 세균배양<sup>64)</sup>

H. pylori는 hemoglobin성분이 포함된 chocolate agar나 brain-heart infusion agar상에서 잘 자란다. 위내부도 무균상태가 아니기 때문에 생검조직을 배양할 경우 다른 세균도 같이 자랄 수 있으므로, 이를 억제하기 위하여는 여러 가지 항생제를 넣어 주어야 한다. 동시에 100% 가깝게 고습도를 유지시켜야 하며, 배양기간이 길기 때문에 필연적으로 진균류에 오염될 수 있으므로 항진균제인 amphotericin도 같이 넣어 주는 것이 좋다. 혐기성도 호기성도 아닌 microaerophilic condition에서만 자라므로 산소는 5%, 이산화탄소는 10%정도로 유지시켜야 한다. 35℃내지 37℃의 온도를 유지하면서 3일내지 4일 이상 키우면 투명한 작은 colony들을 계대배양을 계속하면 순수한 H. pylori만을 얻을 수 있다.

#### 3) Urease검사

Urease검사는 미생물 검사실에서 사용되는 기존의 검사를 변형한 것인데, gel속에 urea가 포함되어 있고 다른 세균의 성장을 억제하기 위한 항생제, 그리고 phenol red가 포함되어 있어 H. pylori의 urease가 urea를 분해하여 암모니아를 내면 pH가 상승하고 phenol red가 변색반응을 일으키게 된다. 이 검사법의 장점은 검사결과가 2시간 내지 3시간만에 나오기 때문에 H. pylori의 존재 유무를 알기 위하여 장시간 현미경을 보거나 며칠씩 걸려 배양을 할 필요가 없다는 점이다. 위음성 반응은 생검과정에서 생긴 artifact때문이거나 검사물에 포함된 세균의 수가 작아서 24시간 뒤에 반응이 나타난 경우이다.

#### (2) 호흡검사<sup>65)</sup>

<sup>14</sup>C 이나 <sup>13</sup>C을 붙인 urea를 경구투여 하면 H. pylori가 양성인 경우에는 urease에 의해 urea가 암모니아로 변하면서 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>나 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>가 떨어져나오고 이것이 혈중으로 흡수된 후 내뿜는 호기를 통하여 체외로 배출되므로 동위원소를 측정하면 이 세균의 양성 여부를 알 수 있다. 이 검사를 시행하기 위해서는 환자가 공복상태여야 하고 검사 전 4주동안 항생제를 복용한 적이 있다면 검사결과가 위음성으로 나오는 단점이 있다. 가끔 구강내에 있는 urease에 의해 위양성으로 나오는 경우가 있

으나 검사전에 양치질을 함으로써 이를 줄일 수 있다.

(3) 혈청검사<sup>17,18,66)</sup>

항체의 양을 정량화 할 수 있으므로 치료하기전의 항체의 양과 치료후의 항체의 양을 추적함으로써 치료의 성공여부를 알 수 있다.

(4) 위액<sup>18)</sup>

H. pylori가 강력한 urease를 분비하므로 위액내의 urea농도가 감소하거나 ammonia가 상승하는 것을 측정함으로써 이 세균의 존재유무를 판정할 수 있다. 내시경을 하지 않고 위액을 흡인하여 세균배양을 할 수도 있으나 효율면에서 떨어진다.

8. 치료<sup>17,18,41,67)</sup>

현재까지 100%의 박멸률을 나타낸 병합요법은 없으며, 부작용이 전혀 없는 병합요법도 없다. 현재 다양한 병합요법들의 박멸률이 보고되고 있으며, 대규모 임상연구가 진행되고 있는 것도 많다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 병합 요법은 bismuth 제제와 위산분비 억제제에 2개의 항생제가 추가되는 삼제병합 요법, Proton Pump Inhibitor(P.P.I) 를 근간으로 하는 3제 요법, ranitidine bismuth citrate (RBC) 포함 삼제요법으로 구분할 수 있다. 복합요법에서 omeprazole의 역할은 위 내의 환경을 항생제가 항균력을 발휘하는데 도움이 되는 조건으로 변화시키는 것으로 생각된다. Omeprazole투여로 위 내 pH가 상승되어 항생제의 최대 억제농도가 감소되고 항생제가 안정된 상태로 유지되어 항생제의 파괴가 감소되며 위액의 분비량이 감소되어 위액내의 항생제 농도가 증가된다<sup>68)</sup>. 위내 pH가 상승하면 bismuth의 위점막 내로의 투과도 용이하게 되며 미약하나마 omeprazole자체가 urease활성도를 억제하여 항균 작용을 나타낸다. 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 것은 P.P.I. 포함 삼제요법이다. 국내에서 분리된 H. pylori에 대하여 항생제 내성검사를 시행하였을 때 metronidazole에 대한 내성율이 매우 높음을 감안하면 P.P.I. + clarithromycin + amoxicillin 조합의 일주일 투여가 가장 적합하다고 생각된다. 이 조합은 90% 이상의 치료율을 보 이면서 복용이 간편하고 부작용이 적은 것으로 알

려져 있다. 그 외에 권장되는 조합은 P.P.I + clarithromycin + metronidazole, RBC + clarithromycin + amoxicillin 및 RBC + clarithromycin + metronidazole이다. Clarithromycin을 사용할 수 없는 경우 P.P.I + amoxicillin + metronidazole이 적합하다. 이러한 삼제요법의 치료에 실패한 경우 P.P.I + bismuth + metronidazole + tetracycline의 사제요법으로 일주일동안 투여하는 것이 적절한 것으로 보인다.

H. pylori의 박멸이 어려운 이유

첫째; 대부분의 감염질환의 경우 항생제와 숙주 인자가 협동하여 균을 박멸하나 H. pylori감염의 경우엔 숙주에 의한 면역반응이 효과적이지 못하다.

둘째; 세균이 점막층 아래에 있기 때문에 항생제의 도달이 어렵고 세포밖에 위치하여 전신적인 항생제 요법으로는 세균이 있는 곳까지 도달하기 힘들다.

셋째; 치료를 중지하면 1개월 내에 치료전 수준으로 되돌아간다.

넷째; 두가지 이상의 약제를 동시에 투여해야하므로 부작용이 심하고 환자들의 순응도가 떨어진다.

다섯째; 당장 치명적인 병이 아니다.

H. pylori는 vancomycin, nalidixic acid, trimethoprim, sulfonamide등에 대해서는 내성을 가지고 있고, metronidazole이나 clarithromycin을 단독으로 사용했을 때도 쉽게 내성을 획득한다. 반면 위점막의 pH를 3.5에서 5.5로 올리면 amoxicillin이나 erythromycin의 효과를 10배이상 올릴 수 있다.

H. pylori치료에 대한 많은 임상시험이 있어 왔으나 현재까지 FDA의 공인을 받은 것은 없는 실정이다. 그러나 항생제가 H. pylori의 치료에 도움이 된다는 것은 분명해지고 있으므로 좀더 잘 구성된 임상시험 결과가 나올때까지 항생제를 병행해야 할 것으로 생각된다. 한번 치료된 H. pylori 감염은 선진국에서는 1년에 1%이하가 재발하는 것으로 알려졌고, 후진국에서는 그보다 높은 비율로 재발한다고 알려지고 있다. 특히 감염된 어린

아이가 있는 경우 가족들의 재발이 잦은 것으로 조사되고 있다.

### 9. 韓醫學的 考察

脾胃는 人體가 食物을 받아들여 消化시키는 代表的 臟器로서, 《素問·經脈別論》<sup>69)</sup>에 “飲入于胃 游溢精氣 上輸于脾 脾氣散精 上歸于肺”라 하였으며, 《素問·五臟別論》<sup>69)</sup>에 “胃者 水穀之海 六腑之大原也 五味入口 藏于胃以養五臟氣”라 하였다. 또한 《素問·厥論》<sup>69)</sup>에서 “脾主胃 胃行其津液者也”라 하여 人體가 食物을攝取하면 우선 胃의 受納腐熟作用에 依하여 水穀의 精微를 體內로 吸收하며, 脾는 運化作用에 依하여 淸淨한 것은 肺로 上輸하며, 混濁한 것은 穢滯로 化하여 小·大腸을 通하여 排泄한다<sup>70-72)</sup>. 그러나, 人體가 飲食에 傷하여 脾가 健運치 못하거나 혹은 원래 虛弱하거나, 久病으로 元氣를 耗傷하거나, 勞倦이 過度한 까닭으로 脾胃虛弱에 이르면<sup>70-74)</sup> 胃의 受納腐熟作用이 減退되고, 脾胃 運化作用이 失調되어 食少, 食無味, 脘腹脹滿, 食入不化등의 症狀을 일으키게 된다<sup>71,74)</sup>.

韓醫學에서는 消化性 潰瘍 혹은 胃炎이라는 病症名보다는 六淫에 의한 外因, 七情에 의한 內因, 酒毒, 氣鬱血瘀, 房事過度등에 의한 不內外因을 內傷發病의 原因으로 보아 內傷傳變症을 治療하는 노력<sup>73,75,76,77)</sup>이 있어 왔다.

脾胃病의 病理는 邪正盛衰·臟腑失調·陰陽偏盛偏衰와 升降失宜등의 四個方面으로 나눌 수 있는데, H. pylori에 의해 유발되는 脾胃疾患은 邪正盛衰의 方面에서 이해될 수 있다<sup>78)</sup>.

邪正盛衰는 疾病의 過程中에서 有機體의 抗病能力과 病을 일으키는 邪氣가 서로 鬪爭하는 中에 發生하는 盛衰變化이다. 《素問·刺熱論》<sup>69)</sup>에서 “正氣存內邪不可干”이라고 한 것이나 《素問·評熱病論》<sup>69)</sup>에 “邪氣所湊 其氣必虛”한 것이 바로 그것을 意味하는데, 여기서 正氣는 各種臟腑, 組織器官의 機能活動에서 부터 外部 環境에 대한 抗病力을 뜻하고, 邪氣는 人體의 內部를 破壞하거나 人體와 外部環境사이의 相對的 平衡 狀態를 破壞하는 各種 有害所因, 즉 六淫, 痰飲, 瘀血, 食積등의 致病因子를 뜻한다.

脾胃病은 虛實로 나누어 說明. 痰飲<sup>79,80)</sup>, 飲食傷<sup>77,80-82)</sup>, 脾胃虛弱<sup>78)</sup>이 있으며 治法으로는 化痰<sup>79)</sup>, 消導<sup>80,83)</sup>, 健脾<sup>84)</sup>가 應用되고 있다.

H. pylori에 의해 誘發되는 脾胃疾患은 疾病의 發病 機轉으로 볼 때 臨床的인 辨證類型中 胃熱, 脾胃不化, 胃氣上逆, 濁氣在上에 屬하며, 外部 邪氣에 의해서 誘發되는 疾患임에도 不拘하고, 일부 사람에게만 發病하는 病人 것으로 보아 正氣의 盛衰와도 有關함으로 人體의 正氣 즉 免疫能力을 強化시킴으로 Helicobacter pylori의 감염률이나 胃臟疾患으로의 발전을 막을 수 있으리라 料된다.

## Ⅲ. 考 察

Helicobacter pylori(이하 H. pylori)는 길이 3.5 μm, 넓이 0.5~1 μm의 그람 음성, 미호기성의 간균으로 위점막의 점막층에 살며 위상피세포에서 위내강 내로 확산되어 나오는 urea를 분해하는 urease를 분비하여 균주변의 미세환경을 알칼리화시킨다<sup>16)</sup>. 산도가 높은 위가 대부분의 균의 성장에 적합한 환경이 아님에도 불구하고, 위내에서 생존할 수 있는 이유는 H.pylori는 urease라는 효소를 함유하고 있어 위산 속의 urea를 bicarbonate와 ammonia로 분해하는데, 이것이 위산을 중화시켜 H.pylori주위에는 중성산도를 유지하는 일종의 띠를 형성하므로 H.pylori는 이곳에서 생존한다.

H. pylori 감염의 유병률은 각국마다 차이는 있으나 전세계 인구의 절반이 넘게 감염되어 있는 것으로 추측되고 있으며, 연령이 높을수록 감염률이 높고, 후진국에서는 정확한 데이터가 있는 경우가 드물지만 2세에서 8세사이의 어린이의 경우 1년에 약 10%정도가 감염되어 20대 이하에서 이미 80%이상 감염되어 있다<sup>17,26)</sup>. 한국인에 있어서 H. pylori 감염률은 미국이나 호주등의 선진국에 비해 매우 높아서 이미 5세경에 그들 나라의 50대와 같은 50%의 감염률을 보이고 8세가 되면 전 국민의 80%, 20대가 되면 전 국민의 90%이상

H. pylori 에 감염되어 있다<sup>9,12,13,14,27)</sup>. 이것으로 볼 때 H. pylori 감염은 개인의 건강상태, 위생상태 및 생활습관과의 관련이 있는 것으로 보여진다.

위 점막에서 H. pylori 감염에 의하여 위염, 위축, 화생, 이형성이 발생하는 기전은 아직 충분히 밝혀져 있지는 않고, 위염에 의한 상피 세포의 손상 H. pylori가 상피 세포를 손상하거나 H. pylori에 의해 유발된 면역반응에 의해 위 점막에 침윤한 염증세포 때문에 발생한다고 알려졌다<sup>28)</sup>. H. pylori 감염은 직접적 기전 및 간접적 기전으로 구분할 수 있다. 직접적 기전은 H. pylori에서 분비되는 여러 세포 독성 인자가 위상피세포에 손상을 주는 것, urease에 의하여 생성된 암모니아가 위점막 손상을 일으키는 것, 그리고 H. pylori로부터 호중구를 끌어들이 수 있는 화학주성인자가 점막 내로 흡수되어 혈액내 호중구의 점막 침윤을 유도하는 것 등<sup>4,28,29)</sup>이며, 간접적 기전은 위상피세포에서 interleukin-8 등의 chemokine (chemotactic cytokine)의 분비가 증가하게 되어 염증세포가 침윤하는 것이다. 점액층은 단백질, 당단백 및 지질로 구성된 복합체로서 생체내에서 위장관 점막을 덮고 있으며 장내 병원균 및 독성물질로부터 상피 세포를 보호해준다고 알려져 있다. 그러나 최근의 연구결과에 의하면 점액층과 유사한 환경에서 H. pylori 운동성이 증가되었을 경우 위상피세포로부터 cytokine 유전자의 발현이 상향조절되어 점액층이 H. pylori 감염자체를 지속시키는 역할을 담당할 것이라고 제시하였다<sup>4,28,30)</sup>. H. pylori 감염의 유병률에 비하여 실제 위염이나 궤양을 나타내는 인구는 적으나 H. pylori 감염군은 비감염군에 비하여 십이지장궤양의 발생률이 4배 더 높고 위궤양의 80%, 십이지장궤양의 95%이상에서 H. pylori가 검출된다고 보고 되고 있다<sup>12)</sup>.

H.pylori의 감염경로는 아직 알려져 있지 않으나, 현재는 감염경로가 사람에서 사람으로 전파되는 것으로 생각되고 있다<sup>30)</sup>. 구강간의 전파나 구강대변으로의 전파가 가능성이 높을 것이라고 제기되어 왔으나 아직까지 이를 증명할 자료는 별로 없는 실정이다. 대변에서 균 배양되었다는 결과가 보고<sup>33)</sup>되었지만, 한 연구자에서만 성공했으며, 다

른 연구자들은 그 결과를 확인할 수 없었다. 구강내에서 H. pylori 배양은 대부분 실패하였으나, 타액 및 치석에서 중합 효소 연쇄 반응법 (polymerase chain reaction; PCR)으로 H. pylori DNA가 검출되었다<sup>31)</sup>. 특히 위식도 역류, 구토 혹은 내시경검사 직후에는 일시적으로 구강내에 H. pylori가 정착할 수 있으므로 구강간 전파의 가능성은 더욱 높아지게 된다. 또 가족내에 H. pylori에 감염된 환자가 있는 경우 그 가족내에서의 유병률이 80%까지 올라간다는 보고도 있다. 개발도상국에서는 영유아기에 감염율이 매우 높는데, 이는 가족구성원이 밀접되어 거주하고 있으며 영유아기에 역류 및 구토가 흔히 발생하기 때문에 구강간의 전파로 이루어지는 것이라 생각되고 있다. 과거 우리나라에서는 할머니들이 유아에게 음식을 미리 씹어서 입에 넣어주는 경우 (pre-mastication)가 많았는데, 이때 균이 전파될 가능성이 높은 것으로 여겨지고 있다. 내시경을 하는 의사는 일반 대조군에 비하여 감염율이 높음을 유념해야 한다. 특히, 내시경 시행 초창기에 glove를 착용하지 않았던 내시경 의사의 감염율은 매우 높았다<sup>32)</sup>. 그러므로, 가정내에서의 위생관리, 식습관의 변화 및 위 내시경의사 및 간호사는 내시경 시술동안에 감염되지 않도록 보호장구를 착용해야 하며, 내시경이 끝난 후 철저한 소독으로 다른 환자가 감염되지 않도록 주의하여야 한다.

위염, 소화성 궤양 및 위암을 포함한 위질환과 H. pylori와의 관계는 여러 인구집단에서 많은 연구들을 통해 확인되고 있는데<sup>36)</sup>, 활동성 위염 환자의 위 생검 조직에서 H. pylori검출율은 62-90%인데 반해 위염이 없는 환자에서는 0%-14% 였다. Yardely와 Paull에 의한 보고<sup>36)</sup>에 의하면 H. pylori양성율이 위궤양 환자에서는 61%, 십이지장궤양 환자에서는 85%에 이른다고 하였다. 또한 위암 환자중 70%정도가 H. pylori에 대한 항체를 가지고 있고 장형(intestinal type)위암 환자의 90%에서 주위의 정상 점막에서 H. pylori가 분리된다는 보고가 있었다<sup>37)</sup>.

H. pylori 감염시 다양한 염증세포의 침윤이 있게 되는데, 급성기가 지나가면 염증세포가 호중구

에서부터 림프구로 일부 대치되고, 림프여포(lymphoid follicle)도 발달한다. 만성 위염 초기에는 점막 상층부와 점막 고유층에 많은 단핵구들의 침윤이 있게되고 진행하면 점막하부에서 염증 세포의 침윤이 생긴다.

십이지장에도 위상피화생(gastric metaplasia)이 발생할 수 있는데, 여기에 H. pylori가 정착하여 염증반응을 일으키면서 십이지장궤양이 발생할 수 있다<sup>42)</sup>

H. pylori는 위전정부의 G 세포로부터 gastrin 분비를 촉진시킴과 동시에 D 세포에서 somatostatin 분비를 억제하여 위산분비를 증가시켜 십이지장궤양 발생을 유도한다.

만성위염과 같은 계속된 자극 등에 의하여 위상피세포가 소장 및 대장의 상피세포와 비슷한 형태학적, 조직화학적으로 대치되면 위장의 장형화생이 유발되는데, 위장의 장형화생의 분류는 크게 두 가지로 분류할 수 있다. 제 1형 또는 완전형 장형화생은 배상세포(golet cell), 쉐자연(brush border)을 지닌 흡수세포(absorptive cell)가 존재하고 때로 paneth cell과 villi등이 관찰 될 수 있으며 조직화학적으로 배상세포에 sialomucin이 함유되어 있는 것이 특징이다. 제 2형 또는 불완전 장형화생은 쉐자연을 갖는 흡수세포를 관찰할 수 없는 장형화생을 말하며 조직화학적으로 배상세포에 sufomucin을 함유하고 있다. 이러한 장형화생은 H. pylori감염이 오래 지속되면 잘 발생함으로써 H. pylori는 위암의 촉진인자로 생각된다<sup>57)</sup>.

위내에서 장기간의 H. pylori 집락 형성은 사람과 실험동물에서 점막의 기저부에 림프구 집합체와 림프여포의 형성을 유도한다<sup>60)</sup>. 이들 여포 주위에 B림프구가 증식되고 이들 중 많은 수가 주변 점막 세포를 침범하며, 위 림프종은 이러한 위점막연관 림프 조직에서 발생한다고 보고되고 있다<sup>60)</sup>.

H. pylori에 대한 검사를 고려할 경우에는 위내시경 생검조직<sup>59)</sup>을 통한 검사, 호흡검사<sup>65)</sup>, 혈청검사<sup>17,18,66)</sup>, 위액<sup>18)</sup>검사법이 이용되고 있는데, 세균배양을 목적으로 할 때는 반드시 위내시경을 통해서만 검체수집이 가능하다.

현재 다양한 병합요법들의 박멸률이 보고되고 있으며, 대규모 임상연구가 진행되고 있는 것도 많다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 병합 요법은 bismuth 제제와 위산분비 억제제에 2개의 항생제가 추가되는 삼제병합 요법, Proton Pump Inhibitor(PPi)를 근간으로 하는 3제 요법, ranitidine bismuth citrate (RBC) 포함 삼제요법으로 구분할 수 있다. 치료에 있어서 현재까지 100%의 박멸률을 나타낸 병합요법은 없으며, 부작용이 전혀 없는 병합요법도 없고, 약제의 내성이 문제가 되어 예방의 필요성이 요구된다<sup>10,11)</sup>.

H. pylori 誘發 疾患은 人體의 正氣와 發病因子인 邪氣의 抗爭 및 消長, 進退의 過程으로 說明될 수 있다. 여기서 正氣는 生命活動의 原動力이며 生體의 調節, 防禦 및 適應能力을 말하는 것으로 各種 臟腑, 組織 器官의 機能活動에서 부터 外部 環境에 대한 抗病歷을 뜻하는 것으로 外部에서 들어오는 病因에 대한 衛氣의 作用으로 抵抗力이 形成되는데, 免疫防禦機能과 類似하다<sup>71,85)</sup>. 邪氣는 人體의 內部를 破壞하거나 人體와 外部環境사이의 相對의 平衡 狀態를 破壞하는 各種 有害所因, 즉 六淫, 痰飲, 瘀血, 食積등의 致病因子를 뜻하는데<sup>71)</sup>, 長期間의 感染에 의한 發病임에도 불구하고 일부 사람에게만 發病하는 病人 것으로 보아 人體의 正氣 즉 免疫能力을 強化시킴으로 Helicobacter pylori의 감염률이나 胃臟疾患으로의 발전을 막을 수 있으리라 思料된다.

H. pylori의 韓方的인 病理機轉과의 關係와 臟腑氣血이나 免疫學의 問題와 體質的인 要因에 대한 持續的인 考察이 必要하리라 思料된다.

#### IV. 結 論

Helicobacter Pylori에 對한 考察을 통하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. H.pylori는 urease라는 효소를 함유하고 있어 균주변의 미세환경을 알칼리화 시키고, 일종의 락스를 형성하므로 산도가 높은 위점막의 점막층에서 생존한다.

2. Helicobacter pylori에서 분비되는 여러 세포 독성 인자나 urease에 의하여 생성된 암모니아, Helicobacter pylori로부터 호중구를 끌어들이 수 있는 화학주성인자가 위점막을 파괴하거나, 위상피세포에서 chemokine (chemotactic cytokine)의 분비 증가로 인한 위염, 위축, 화생, 이형성등의 과정으로 위장질환을 유발한다

3. Helicobacter pylori 감염경로는 사람에서 사람으로 주로 구강에서 구강으로 전파되며 개인의 건강상태, 위생상태 및 생활습관과의 관련이 있는 것으로 보여진다.

4. Helicobacter pylori의 치료법으로 항생제 병합요법으로 치료하고 있으나, 부작용과 약제의 내성이 문제로 제시되고 있다.

5. 韓方的 治療法으로는 人體의 正氣 즉 免疫能力을 強化시킴으로 Helicobacter pylori의 감염률이나 胃臟疾患으로의 발전을 막을 수 있으리라 思料된다.

H. pylori의 韓方的인 病理機轉과의 關係와 臟腑氣血이나 免疫學的 問題와 體質的인 要因에 대한 持續的인 考察이 必要하리라 思料된다.

### 參考文獻

1. 金燦浩; 保健年鑑, 서울, 保健新聞社, p.142, 1990.
2. 김종숙 : 消化性 潰瘍, 서울, 도서출판 고려의학, pp.45, 1995.
3. 함기백; 소화기 질환에서 유리의 응용, 대한의사협회지39(7) ; 892, 1996.
4. Steer HW, Colin - Jones DG : Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut 16 : 590 - 597, 1975
5. Warren JR, Marshall BJ : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1 : 1273 - 1275, Letter, 1983.
6. Blaser, M J : Gastric Campylobacter-like

organisms, gastritis and peptic ulcer disease. Gastroenterol 93:371-383, 1987.

7. Cheng EH, Bermanski P, Silvermith M: Prevalence of Campylobacter pylori in esophagitis, gastritis, and duodenal dease. Arch Inter Med 149:1373-5, 1989.

8. P.Malferteiner and O.Pieramico. Helicobacter pylori.In stomach, ed. by S. Gustavsson, D.kumar and D.Y.Graham. London : Churchill Livingstone, chapt. 12,297-311, 1992

9. 최종영, 방충상, 양영상,박수현, 채현석, 최명규, 정인식, 박두호, 김부성: 한국에서의 Helicobacter pylori감염의 유병률, 대한내과학회지 47(suppl 1),1995.

10. E.A.J.Rauws and G.N.J.Tytgag. Lancet, 335,1223-1235, 1990

11. D.Y.Graham.N.Engl. J.Med,328,349-350,1993

12. 김명식, 이돈행,김범수,최원,장재남,권계숙,조현근,신용운,김영수,김영배: 십이지장궤양환자에서 혈액형 및 흡연과 Helicobacter pylori 감염과의 상관관계, 대한 소화기학회지 32:711, 1999

13. 이광호, 조명제,김종배; Prevalence of campylobacter pylori in normal Korean persons, 대한 미생물학회지 23:242,1988

14. 백승철, 김종배등: 한국인 정상 성인의 Helicobacter pylori보균율, 대한 미생물학회지 25:455-462, 1990.

15. 김나영, 유여학, 조운숙, 채봉남, 최진용, 이계희, 손인, 박성훈: 십이지장궤양환자에서 Helicobacter pylori의 박멸이 궤양재발에 미치는 영향에 관한 연구. 대한 내과학회지 45:337,1993.

16. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W: Campylobacter pyloridis and gastritis ; association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of gastric epithelium. J Infect Dis 153: 658-663, 1986

17. 서울대학교 의과대학 내과학 교실: 1998 최신지견 내과학II, 서울, 군자출판사, pp.29-38,

- 1998.
18. 서울대학교 의과대학: 소화기학 원론, 서울, 서울대학교출판부, pp.120-144, 305-319, 1998.
19. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Goodwin MP: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol*, 39: 397-405, 1989
20. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, I: 1311-1315, 1984
21. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA: Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett*, 25: 83-8, 1984
22. Romaniuk PJ, Barbara Zoltowska, Trevor J Trust, David J Lane, Gary J Olsen, Norman R Pace, David A Stahl: *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J Bacteriol*, 169: 2137-2141, 1987
23. Lau PP, DeBrunner-Vossbrinck B, Dunn B, Miotto K, MacDonnel MT, Rollins DM, Pillidge CJ, Hespell RB, Colwell RR, Sogin ML, Fox GE: Phylogenetic diversity and position of the genus *Campylobacter*. *Syst Appl Microbiol*, 9: 231-238, 1987
24. Thompson III LM, Smibert RM, Johnson JL, Krieg NR: Phylogenetic study of the genus *Campylobacter*. *Int J Syst Bacteriol*, 38: 190-200, 1988
25. Paster BJ: Phylogeny of *Campylobacters* *wolinellas*, *Bacteroides gracilis*, and *Bacteroides ureolyticus* by 16S ribosomal ribonucleic acid sequencing. *Int J Syst Bacteriol*, 38: 56-62, 1988
26. Kurt J. Isselbacher(해리슨 번역 편찬위원회 역); *Harrison's 내과학*, 서울, 도서출판 정담, p.1470, 1997.
27. Youn HS, Ko GH, Chung mh, Lee WK, Cho MJ, Rhee KH. Pathogenesis and prevention of stomach cancer. *J Korean Med Sci* 11:373-385, 1996.
28. Ficca R, Luinetti O, Villani L, Chiaravalli AM, Capella C, Solcia E. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol* 29 (suppl 205):11-21, 1994.
29. Dixon MF, Sobala GM. Gastritis and duodenitis : the histopathological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 4(suppl 2): S17-S23, 1992.
30. 박수현 : 한국에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단과 치료 및 예방, 대한의사협회지 40(9):1187-1194, 1997.
31. Ferguson DA Jr, Li C, Patel NR : Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 31:2802-2804, 1993.
32. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK : Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces. *Lancet* 340: 1194-1195, 1992.
33. Kelly SM, Farmery SM, Gibson GR: Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 9 107:1671-1674, 1994.
34. Berkowicz J, Lee A. Person to person transmission of *campylobacter pylori*. *Lancet* 2:680-1, 1987.
35. Drumm B, Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N.Engl Med* 322:359-63, 1990.
36. Yardely JH, Paull G. *Campylobacter pylori*: a newly recognized infectious agent in the gastrointestinal tract. *Am J Surg Path Pathol*. 1988, 12 (suppl1):89-99
37. Parsonnet J, et al. : *Helicobacter pylori*

infection in intestinal -and diffuse -type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer* 1991, 83:640-3

38. Pelayo Correa . *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinogenesis. *Am J Pathol* 1995,19(suppl 1):S37-s43.

39. Crabtree JE, Lindley IJ. Mucosal interleukin-8 and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. [Review] . *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1994,Suppl 1 : S 33-8.

40. NIH Consensus Development Panel *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease *JAMA* 272:65,1994.

41. 의과대학교수편; *오늘의 진단 및 치료* (Current Medical Diagnosis & Treatment),서울, 도서출판한우리 ,p.650-658,1999.

42. Hui PK, Chan WY, Cheung PS, Chan JKC, NG CS. Pathologic change of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori* *Human Pathol* 23 : 548-56, 1992.

43. Sonnenberg A Cost-benefit analysis of testing for *H. pylori* in dyspeptic subjects. *Am J Gastroenterol* 91:1773-1777,1996.

44. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*, 325: 1132-6, 1991

45. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*, 325: 1127-31, 1991

46. Correa P, *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol (Suppl 1):S 37-S 43*, 1995.

47. International Agency for Research on Cancer: *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. IARC Scientific Publication 61:177-240, 1994

48. Jia-QingG Huang, Subbaramiah Sridhar,

Ying Chen, Richard: Meta-analysis of the Relationship Between *Helicobacter pylori* Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroe-nterology* 114:1169-1179.

49. LE Hansson, L Engstrand, O Nyren, DJ Evans Jr: *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 105:1098-1103

50. Malhotra V, Tatke M, Gondal R, Kumar N, Broor SL: Intestinal metaplasia-its association with gastric cancer. *Trop Gastroenterol*, 16(4):22-6, 1995

51. Oh Hwa-Eun, Park Mee-Ja, Choi Jong-Sang: Correlation of the Intestinal Metaplasia Subtypes and Gastric Carcinoma. *Korean J Pathol* 31(12): 1272-1281, 1997

52. Genta RM, Graham DY, Krishnan B, Segura AM: Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 111(5):1206-11, 1996

53. Pilotto A, Rasso M, Bozzola L, Leandro G, Franceschi M: Cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* infection in the elderly. Association with gastric atrophy and intestinal metaplasia. *J Clin Gastroenterol Jan*: 26(1):18-22, 1998

54. UK Sub-Group of the ECP-EURONUT-Intestinal Metaplasia Study Group: *Helicobacter pylori* in patients with intestinal metaplasia and in controls: a serological and biopsy study in four UK centres. *Eur J Cancer Prev* 4(2):175-80. 1995

55. Sozzi M, Valentini M, Figura N, De Paoli P, Tedeschi RM: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *Am J Gastroenterol*. 93(3):375-9, 1998.

56. Byung Wook Kim, In Sik Chung: Gastric Metaplasia and *Helicobacter pylori* Infection in



Patients with Duodenal Ulcer. The Journal of Catholic Medical College 48(1):63-70, 1995

57. Peek RM, Moss SF: Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastroenterology 114:408, 1998

58. Wotherspoon AC, Ortiz-Hedalgo C, Falzon MR, Isaacson PG, Helicobacter pylori associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 338: 1175-6, 1991.

59. Leuun, R.D. Production of a cytotoxin by Helicobacter pylori. Rev. Infect. Dis 1991, 13(suppl 8):S686.

60. John Let Gene Structure of the Helicobacter pylori Cytotoxin and Evidence of Its Key Role in Gastritis Disease. J Exp. Med. 1994, 179:1653-1658.

61. Weber DM, Dimopoulos MA, Anadu, DP, Pugh WC, Steinbach G. Regression of gastric lymphoid tissue with antibiotic therapy for Helicobacter pylori. Gastroenterology 107: 1835-8, 1994.

62. Clevert R. Randerson J. et al. Genetic abnormalities during transition from Helicobacter pylori associated gastritis to low grade MALToma. Lancet. 1995, 345(8941):26-7.

63. Goodwin CS : The Sydney system: Microbial gastritis J. Gastroenterol Hepatol 1991,6:235-7

64. Ho S-A et al. : Direct polymerase chain reaction test for detection of H. pylori in humans and animals. J Clin Microbiol 1991, 29:2543-9)

65. Graham DY, et al. : Campylobacter pyloridis detected noninvasively by the C-urea breath test, Lancet, 1987,330:1174.

66. Kaldor J, et al.: Immunoblot confirmation of immune response to Campylobacter pyloridis with duodenal ulcers. Med J Aust 1986, 145: 133-135

67. 김나영: 한국에서의 H. pylori 감염: H.

pylori 감염의 진단과 치료. 대한 의사회지 9:1193,1997.

68. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying PH on the susceptibility of Campylobacter pylori to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8:888-889, 1989.

69. 王琦 ; 素問今釋, 서울, 成輔社, p. 64, 117, 159, 163, 215, 1983

70. 金完熙 外; 韓醫學原論, 서울, 成輔社, p. 101,102,113, 1982.

71. 金完熙: 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校 出版局 p.36, 37, 40, 41, 90,1993.

72. 黃文東: 實用中醫內科學,上海, 上海科學技術出版社, p.20, 40, 216, 1988

73. 柳基遠 外:脾系內科學, 서울, 그린문화사, pp.55-58,238-241, 1991

74. 文濬典 外; 東醫病理學, 서울, 高文社, p.327, 341, 1990)

75. 啓業書局:內科證治, 臺北, 啓業書局有限公司, pp.88-92, 1981

76. 李東垣 : 東垣十種醫書, 서울, 대성문화사, pp.73-74, 325-526, p.79, 321, 1981

77. 朱丹溪 ; 丹溪心法, 서울, 大星文化社, p.88, 1981.

78. 柳基遠 ; 脾胃臨床學, 서울, 傳統醫學研究院, pp.61-62, 1993

78. 李用粹 ; 證治彙補, 臺北, 旋風出版社, p. 311, 313, 1997.

79. 張介賓; 景岳全書, 北京, 人民衛生出版社, pp. 467 - 468, 486 - 487, 545 - 547, 1994.

80. 林珮琴; 類證治裁, 北京, 人民衛生出版社, p.172,1988.

81. 秦景明; 證因脈治,臺北, 旋風出版社, p.119, 122, 1987.

82. 葉天士; 臨証指南醫案, 上海, 上海科學技術出版社, p.588,1993.

83. 共廷賢; 壽世保元, 中國中醫藥出版社, 北京, pp.177-178, 289, 1993

84. 金完熙, 崔達永編 ; 臟腑辨證論治, 서울, 成

輔社, p.53,pp.201-245 1985.