

구강과 위내 *Helicobacter pylori*의 상호관련성

조선대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실

강승우 · 유지원 · 윤창륙 · 안종모

전 세계 인구의 약 절반정도가 *H. pylori*에 감염되었다고 보고되고 있고, 구강은 *H. pylori* 감염 및 전염경로에 있어서 두 번째 서식지로 제시되고 있다. 이에 본 연구에서는 *H. pylori*의 구강내 발현양상이 위의 *H. pylori* 감염율과 어떤 관련성이 있는가를 조사하여 *H. pylori* 감염에 있어서 구강의 역할을 밝히고자, 위장질환을 포함한 전신질환이 없는 100명의 하악 좌측 중절치 및 제1대구치 치은 열구액, 협점막, 혀의 배면, 구개부위 및 타액에서 표본을 채취하여 Nested PCR을 시행한 후 요소호기검사 결과와 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 구강 내에서 샘플을 채취한 6개 부위 중 Nested PCR에서 한 개 이상 양성을 보이는 사람은 36명(36%)이었으며, UBT에서 양성을 나타내는 사람은 33명(33%)이었다($p>0.05$).
2. 구강 내 6개 부위에서 샘플을 채취하여 Nested PCR을 시행한 결과, 하악 좌측중절치와 제1대구치 협측 치은열구액에서 각각 11명(11%)과 8명(8%)이 양성을 나타내었고, 오른쪽 협점막, 혀의 배면, 구개부위의 구강점막세포 그리고 혀 밑 타액샘플에서 각각 9명(9%), 3명(3%), 9명(9%), 7명(7%)이 양성을 나타내었다. 구강의 샘플 채취 부위에 따른 발현율의 비교에 있어서 하악 좌측 중절치 협측 치은열구액과 혀의 배면에서 채취한 샘플사이에서만 통계적 유의성이 있었다($p<0.05$).
3. 분석방법에 따라 구강과 위장 내 *H. pylori* 감염양상을 비교한 결과, 구강과 위장에서 양성은 10명(10%), 구강에서 음성과 위장에서 양성은 23명(23%), 구강에서 양성과 위장에서 음성은 26명(26%) 그리고 구강과 위장에서 음성을 나타내는 경우는 41명(41%)이었다($p>0.05$).

이상의 결과로 *H. pylori*는 위의 감염과 무관하게 구강내 정상세균총으로 존재할 수 있음을 추론할 수 있었다.

주제어: *Helicobacter pylori* 감염, Nested PCR, 구강, 위, 요소호기검사

I. 서 론

Helicobacter pylori(*H. pylori*)는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 의해 위궤양, 위암 그리고 원발성 B 세포 림프종(Primary B-cell lymphoma)의 발생에 1형 발암인자로 분류되고 있는

며, 전 세계 인구의 약 절반정도가 감염되었다고 보고되고 있다.¹⁾ 감염에 대한 유병율은 지역, 연령, 사회·경제적인 상태에 따라 다양하게 나타나는데, 개발도상국가에서 높게 나타나며 대부분 유년시절 동안 감염이 일어난다고 보고되고 있다.²⁾

*H. pylori*의 유일한 서식지는 인간의 위라고 알려져 있으나, 돼지, 고양이, 원숭이 등에서도 발견되고 있으며, *H. pylori*가 살아있는 형태로 많은 수가 배설되었다면 파리나 바퀴벌레들에서도 발견되어 질수 있다고 제시되고 있다.³⁾ 이처럼 *H. pylori*는 다양한 생물에서 발견이 되고 있는데, 인간에게서 가능한 오염원으로는 구토물, 타액 그리고 배설물이 제시되고 있다. *H. pylori*에 감염된 사람은 *H. pylori*가 구토물에 항상 존재하며 이것은 *H. pylori*가 자연환경에서 몇 시간 생존할 수 있기 때문이다. 타액은 위·장관 역류 때문에 때때로 감염원이 되고, 배설물은 살아있

교신저자 : 안종모

광주광역시 동구 서석동 421

조선대학교 치과대학 구강내과학교실

전화 : 062-220-3896

Fax : 062-226-5681

E-mail : jmahn@chosun.ac.kr

원고접수일: 2010-02-26

심사완료일: 2010-03-19

* 이 논문은 2009학년도 조선대학교 학술연구비 지원을 받아 연구되었음.

는 *H. pylori*가 존재했을 때만 감염이 가능한 저장소로 작용한다.³⁾

인간에게서 *H. pylori*의 감염경로는 배설물로부터 구강, 구강에서 구강 그리고 위에서 구강으로의 경로가 제시되고 있다. 개발도상국가에서는 비위생적인 식용수처리나 배설물 처리 등으로 인하여 배설물로부터 구강으로의 감염경로가 일반적이며, 선진국가에서는 이러한 경로보다는 구강을 통한 구강으로의 감염이 일반적으로 받아들여지고 있다.³⁻⁵⁾

위가 *H. pylori*의 감염의 첫 번째 서식지라면 구강은 두 번째의 서식지이다. Li 등⁶⁾은 *H. pylori*에 감염된 환자의 타액에서 *H. pylori*의 발현율을 조사한 결과, 구강은 *H. pylori* 감염과 전염의 주요한 장소라고 하였다. 또한 Souto와 Solombo⁷⁾는 치주질환을 가지고 있는 사람은 구강 내에서 *H. pylori*가 더 자주 발견되며 이 균종이 염증반응에 관여한다고 하였다. 그러나 Kignel 등⁸⁾은 *H. pylori*의 서식지로서 구강의 역할을 평가한 결과 치은연상치태와 타액은 *H. pylori*의 서식지가 아니라고 하였고, Loster 등⁹⁾은 *H. pylori*가 구강 내에만 일시적으로 존재할 뿐 위의 *H. pylori* 감염에 중요한 역할을 하지 않는다고 하였다. 따라서 구강은 아직까지 *H. pylori*의 감염경로에 있어서 여전히 논쟁의 대상이 되고 있다.

H. pylori 감염을 진단하기 위한 방법으로는 *H. pylori*에 대한 항체를 검출하는 혈청학적 검사, *H. pylori* urease에 의해 유리되는 CO₂를 이용하는 요소호기검사(urea breath test : UBT), 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction : PCR) 방법, urease test(CLO test), 생검조직을 이용하는 조직검사 및 배양 등이 있다.¹⁰⁾ 이들 방법 중 타액 및 치태를 대상으로 하는 연구에는 다른 방법에 비해 상대적으로 민감도 및 특이도가 높은 Nested PCR을 이용하는 검출방법이 널리 사용되고 있으며, 위에서의 *H. pylori* 감염 여부는 내시경 검사를 이용한 조직검사가 어려울 경우 검사시간이 빠르고 비용이 비교적 저렴한 요소호기검사가 일반적으로 이용된다.

이에 본 연구에서는 *H. pylori*의 구강 내 발현양상이 위의 *H. pylori* 감염율과 어떤 관련성이 있는가를 조사하여 *H. pylori* 감염에 있어서 구강의 역할을 밝히고자, 위장질환을 포함한 전신질환이 없는 사람의 구강 내 잇몸, 혀점막, 혀배면, 구개면 및 타액에서 표본을 채취하여 Nested PCR을 시행한 후 요소호기검사 결과와 비교하여 다소의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 연구방법

1. 연구대상

2009년 8월부터 2010년 1월까지 위장질환을 포함한 전신질환이 없는 자원자 100명 [남자 57명(평균 연령 28.4세), 여자 43명(평균연령 25.3세)]을 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 요소호기검사

a. 샘플 채취

연구대상자로 하여금 최소 4시간 이상 공복을 유지하게 한 후 ¹⁴C 방사성동위원소가 표지된 Urea Capsule을 물 50 ml와 함께 먹게 하였다. 15분간 기다린 후 BreathCard 입구에 대고 3분간 자연스럽게 호흡하며 내뿜는 호기만을 포집하였다(Fig. 1).

b. 샘플 측정

HUBT-20 Analyzer(Withcop., Wedholm Medical AB, Sweden)에 BG(Background) Card를 꽂아 기준값 교정(Calibration)을 한 후 샘플 채취된 BreathCard를 분석기에 삽입 후 RUN 버튼을 누르면 결과는 250초간 측정된 후 자동으로 출력된다(Fig. 1).

2) *Helicobacter pylori* Nested PCR

a. 샘플 채취

멸균된 면봉으로 연구대상자의 하악 좌측 중절치 및 제 1 대구치의 협측 치은 열구액과 오른쪽 혀점막, 혀의 배면 그리고 구개부에서 구강점막 세포를 채취하고 혀 밑에서 타액을 멸균된 면봉으로 채취 후 각각 1.5 ml microcentrifuge tube에 넣어 DNA 추출 전까지 냉동 보관하였다.

b. DNA 추출

채취된 샘플로부터 AccuPrep[®] Genomic DNA Extraction Kit(Bioneer, Daejeon, Korea)을 이용하여 다음과 같이 DNA를 추출하였다. 먼저 200 μl의 phosphate buffered saline(PBS), 20 μl의 proteinase K(20 mg/ml) 및 200 μl의 binding buffer(GC)를 면봉이 담겨있는 1.5 ml microcentrifuge tube에 넣어 혼합하였다.

수조(water bath)에 60°C 10분간 반응시킨 후 반응



Fig. 1. Method of Urea Breath Test(UBT)

A : Bottle of Urea Capsule and Breath Card in envelope

B : Procedure taken expiratory air

C : Analysis of Breath Card by HUBT-20 Analyzer(Withcop., Wedholm Medical AB, Sweden)

이 끝난 tube에 100 μ l의 isopropanol을 넣고 5초 정도 가볍게 혼합한다. 이렇게 혼합된 용액을 준비된 binding column tube에 옮긴 후 8,000 rpm으로 1분간 원심 분리하여 여과된 용액은 버렸다.

Column 내에 500 μ l의 W1 buffer를 넣고 8,000 rpm으로 1분간 원심분리 후 여과액을 버리고 500 μ l의 W2 buffer를 넣고 8,000 rpm으로 1분간 원심 분리하여 여과액을 버리고 마지막으로 12,000 rpm으로 한번 더 1분간 원심 분리하여 column 내에 남아있는 ethanol을 완전히 제거하였다. Column을 멸균된 새로운 1.5 ml microcentrifuge tube로 옮기고 50 μ l의 EL buffer를 binding column tube에 넣고 실온에 약 1분간 반응시킨 후 8,000 rpm으로 1분간 원심 분리하여 여과된 용액을 중합효소연쇄반응을 위해 사용하였다.

c. Nested PCR 분석

H. pylori genomic DNA의 첫 번째 PCR을 위해 10 mM Tris-HCl(pH9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 250 μ M의 dNTP, 그리고 1U의 Tag DNA Polymerase가 포함된 AccuPower PCR Premix (Bioneer, Daejeon, Korea)에 5 μ l의 주형 DNA와 각각 Primer(20pmole/ μ l) 1 μ l씩을 넣고 최종 부피가 20 μ l가 되도록 8-mop를 넣었다. 모든 PCR은 첫 온도순환에 앞서 94°C에서 5분간 가열한 다음 94°C 30초, 62°C 30초, 72°C 60초로 이루어진 총 33회의 온도순환 후 72°C에서 5분간 반응시켰다.

H. pylori Genomic DNA의 두 번째 PCR을 위한 혼합물은 10 mM Tris-HCl (pH9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 250 μ M의 dNTP, 그리고 1U의 Tag DNA Polymerase가 포함된 AccuPower PCR Premix

(Bioneer, Daejeon, Korea)에 3 μ l의 첫 번째 PCR 산물과 각각 Primer(20 pmole/ μ l) 1 μ l씩을 넣고 최종 부피가 30 μ l가 되도록 8-mop를 넣었다. PCR 온도는 첫 온도순환에 앞서 94°C에서 5분간 가열한 다음 94°C 30초, 58°C 30초, 72°C 60초로 이루어진 총 33회의 온도순환 후 72°C에서 5분간 반응시켰다.

한편, 모든 PCR 증폭 시에 음성 대조군(negative control)과 양성 대조군(positive control)도 매번 동시에 증폭하여 오염여부와 위양성의 가능성을 배제하였다. 프라이머 및 양성 대조군은 HEPY primer set (Bioneer, Daejeon, Korea)를 사용하였으며, 모든 PCR 과정은 MiniCycler™(MJ Research, Massachusetts, U.S.A)에서 수행하였다.

d. 전기영동

Ethidium bromide(0.5 μ g/ml)가 포함된 1.5% agarose gel 상에 5 μ l의 중합효소연쇄반응 산물을 전기영동 한 후 UV Transilluminator를 이용하여 중합효소연쇄반응 산물의 크기를 분석하였다. Marker로는 100bp DNA Ladder(Bioneer, Daejeon, Korea)를 사용하였다(Fig. 2).

e. 염기서열분석

UBT에서 음성이고 *Helicobacter pylori* Nested PCR에서 양성인 31개 샘플의 PCR product는 염기서열 분석을 의뢰하여(Bioneer, Daejeon, Korea) 염기서열을 결정하였다. 이를 Genbank에서 *H. pylori*의 염기서열과 비교분석한 결과 Accession No. M 60398.1 (*H. pylori* urease gene, complete cds)과 96% 일치함을 확인하였다(Fig. 3).

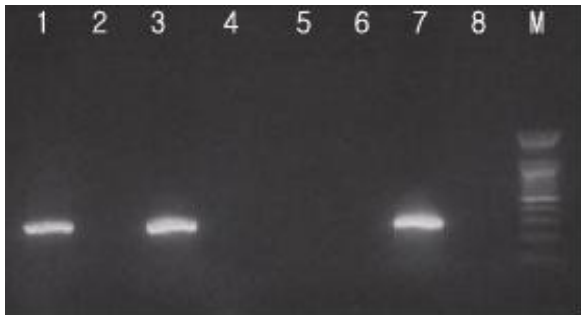


Fig. 2. Results of nested PCR products of *H. pylori* DNA analyzed on 1.5% agarose gel electrophoresis.
 Lane 1 : Gingival sulcus fluid(left lower central)
 Lane 2 : Gingival sulcus fluid(left lower 1st molar)
 Lane 3 : Right buccal mucosa
 Lane 4 : Dorsal surface of the tongue
 Lane 5 : Palatal surface
 Lane 6 : Saliva sample
 Lane 7 : Positive control (325bp)
 Lane 8 : Negative control
 Lane M : 100bp DNA ladder
 * Lane 1-5 indicates sample taken each site.

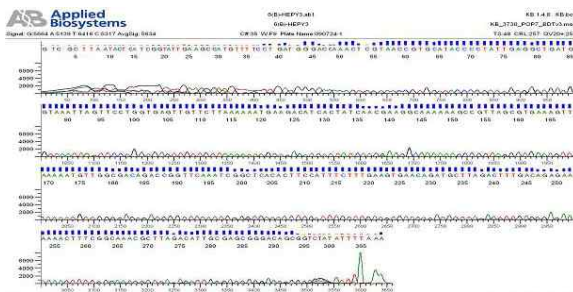


Fig. 3. Sequence analysis of the nested PCR products

3) 통계처리

통계처리를 위해서 SPSS (Version 12.0)프로그램을 사용하였다.

Nested PCR과 UBT 분석 결과에 따른 *H. pylori*의 발현율의 차이와 구강 내 샘플 채취부위에 따른 발현율의 차이는 Z-test for comparing two binomial proportions를 이용하여 검정하였다. Nested PCR과 UBT 분석방법에 따른 구강과 위장 내 *H. pylori* 감염양상의 비교는 The χ^2 (Chi-Square) test for 2x2 contingency table with Yates correction으로 검정하였다.

III. 연구결과

1. Nested PCR과 UBT 분석 결과에 따른 *H. pylori*의 발현율

Nested PCR 분석을 시행한 후 전기영동 한 결과, 구강 내에서 샘플을 채취한 6개 부위에서 한 개 이상 양성을 보이는 사람은 36명(36%)이었으며, UBT에서 양성을 나타내는 사람은 33명(33%)이었다. 실험방법에 따른 발현율의 비교에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$)(Table 1).

2. 구강 내 샘플채취부위에 따른 *H. pylori*의 발현율

구강 내 6개 부위에서 샘플을 채취하여 Nested PCR을 시행한 결과 하악 좌측 중절치와 제1대구치 협측 치은열구액에서 각각 11명(11%)과 8명(8%)이 양성을 나타내었고, 오른쪽 협점막, 혀의 배면, 구개 부위의 구강점막세포 그리고 혀 밑 타액샘플에서 각각 9명(9%), 3명(3%), 9명(9%), 7명(7%)이 양성을 나타내었다. 구강의 샘플 채취 부위에 따른 발현율의 비

Table 1. The incidence of *H. pylori* in oral cavity and stomach by analysis method

Method	Frequency	%	p-value
Nested PCR(N=100)	36	36	0.9654
UBT(N=100)	33	33	

N : Number of individuals

$p>0.05$ When compared to the corresponding method

Table 2. Detection rate of *H. pylori* DNA at the different area of oral cavity

	#31GSF	#36GSF	Buccal mucosa(OEC)	Dorsal surface of the tongue(OEC)	Palatal surface(OEC)	Saliva
positive (N=100)	11(11%) ^a	8(8%)	9(9%)	3(3%) ^a	9(9%)	7(7%)

N : Number of individuals,

a : Symbols for grouping established with Z-test

GSF : Gingival Sulcus Fluid, OEC : Oral Epithelial Cells

Table 3. Comparison of the mode of *H. pylori* infection in oral cavity and stomach by analysis method

Oral cavity (Nested PCR) (N=100)	Stomach (UBT) (N=100)	
	Positive	Negative
Positive	10	26
Negative	23	41
p-value	0.99	

N : Number of individuals

p>0.05 When compared to the corresponding group

교에 있어서 하악 좌측 중절치 협측 치은열구액과 혀의 배면에서 채취한 샘플사이에서만 유의한 차이를 보였다(p<0.05)(Table 2).

3. Nested PCR과 UBT 분석방법에 따른 구강과 위장내 *H. pylori* 감염 양상의 비교

분석방법에 따라 구강과 위장 내 *H. pylori* 감염양상을 비교한 결과, 구강과 위장에서 양성은 10명(10%), 구강에서 음성과 위장에서 양성 23명(23%), 구강에서 양성 26명(26%) 그리고 구강과 위장에서 음성을 나타내는 경우는 41명(41%)이었다. 구강과 위의 *H. pylori* 감염양상의 비교에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05)(Table 3).

IV. 총괄 및 고찰

호주 의사인 Barry Marshal과 Robin Warren은 1982년 위 조직에서 위점막 내에 나선형 세균이 존재함을 확인하였고, 배양에 성공한 후 이 세균이 위염 및 위·십이지장 궤양과 관련이 있다고 처음으로 보고하였다.¹¹⁾ 이후에 이 균은 *Helicobacter pylori*라고

불리우게 되었는데, 일반 세균이 살 수 없는 위의 강산성 환경에서 urease라는 효소를 분비하여 살 수 있을 뿐만 아니라 번식할 수도 있는 매우 특별한 미생물이라는 게 밝혀졌다.^{12,13)} *H. pylori*는 인간의 위장 점막, 타액, 치태 및 배설물 등에서 발견되나, 정확한 감염경로는 현재까지 불분명하다.¹⁴⁾

*H. pylori*가 발견된 이래로 이 균이 위와 십이지장 궤양, 위암 등 다양한 위장질환을 일으킨다는 많은 연구들이 보고되고 있고, 세계보건기구에서도 위암의 첫 번째 발병인자로 *H. pylori*를 규정하고 있다.¹⁵⁾ 그러나 *H. pylori*는 위 점막에 기생하는 세균이지만 위장 안쪽 표면을 감싸고 있는 약 2 mm 두께의 점액층 내부에 살고 있기 때문에 위 점막을 침습하지는 않는데, 다양한 위장 질환을 유발하는 원인으로는 *H. pylori* 균 자체에서 생산된 여러 가지 효소나 독소가 직접 위에 손상을 일으키거나, 세균감염에 대한 우리 몸의 방어기전으로 우리 몸에서 면역반응이 유발되어 염증을 유발시키는 여러 가지 면역 매개체가 생산되어 염증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이외에도 직·간접적으로 위산의 분비를 촉진시켜 위염이나 궤양이 유발된다고 보고되고 있다.¹⁶⁾

한편 특정한 *H. pylori*만이 위장질환을 일으킨다는

주장도 있다. 1998년 영국 노팅엄 의대 존 애서튼이 위궤양 환자와 정상인의 *H. pylori*가 질적으로 다르다고 발표한 이후 최근까지 그 차이를 규명하기 위한 많은 연구가 진행되고 있는데, 정상인에 비해 환자의 *H. pylori*는 독성단백질(Cag A, Vac A)을 훨씬 많이 분비한다는 것이다.¹⁷⁾

중요한 것은 위암과의 관계인데, Danielsson 등¹⁸⁾은 *H. pylori* 중 특히 Cag A를 분비하는 종류가 위암의 원인일 것이라고 주장하고 있다.

*H. pylori*에 감염된 사람이 평생 위암에 걸릴 확률은 1~2% 정도로 낮게 보고되고 있는데, *H. pylori* 감염 자체만이 아니고 위암을 발생시키는 여러 요인이 연관되어 위암을 유발하는 것으로 알려져 있기 때문이다.¹⁶⁾ Gwack 등¹⁹⁾도 한국인에게서 위암과 *H. pylori*가 관련성이 없어 보인다는 연구 결과를 발표했는데, 9년간의 추적검사결과 위암발병 환자 가운데 83.7%가 *H. pylori*에 감염되었는데, 위암이 생기지 않은 사람 중에 감염이 된 비율이 80.8%에 달해 *H. pylori* 감염이 되었다고 해서 위암발생이 되지 않는다고 했다. 또한, 한국인의 60~70%가 *H. pylori*에 감염된 데 비해 위암 발생율은 0.1%에도 못 미친다며, *H. pylori* 감염에 대한 지나친 두려움을 가질 필요가 없다는 주장도 제시되고 있다.¹⁷⁾

감염율에 있어서 한국인은 세계인구의 절반정도의 감염율 보다 높은 60~70%의 감염율을 보인다는 보고와 20대 이상 성인의 90% 이상이 감염되어 있다는 보고들이 있었으나,^{16,20)} 도 등²¹⁾은 한국인의 *H. pylori* 감염율의 8년간 변화양상을 분석한 결과 1998년 64.7%였던 감염율이 2005년 40.0%로 지속적으로 감소하는 추세를 보였으며, 성별, 연령, 소화성 궤양 유무와 상관없이 유의하게 감소하였다고 보고하였다.

본 연구에서 사용이 되었던 요소호기검사(UBT)는 캡슐에 들어있는 $H_2N(^{14}CO)NH_2$ 을 물(H_2O)과 함께 복용 시 urease에 의해 분해되는 $2NH_3$ 와 $^{14}CO_2$ 중 $^{14}CO_2$ 를 채집하여 위내 *H. pylori* 감염여부를 판단하는 방법으로, 환자의 고통과 불편함이 없고 시간과 비용을 절감할 수 있는 장점들이 많아 *H. pylori* 감염 진단 및 제균 치료 후 제균 성공여부를 판정하는데 널리 이용되는 방법인데 국내 보고에 의하면 예민도 93%, 특이도 100%로 외국의 보고와 큰 차이가 없다.^{22,23)} 본 연구에서는 이러한 요소호기검사를 이용하여 위내 감염여부를 검사한 결과 양성반응을 나타내는 사람은 33명(33%)이었는데, 초기 보고된^{16,20)} 한국인의 *H. pylori*에 대한 높은 감염율과는 달리 최근 보

고된 도 등²¹⁾의 감소되고 있는 *H. pylori* 감염을 결과를 뒷받침해 주는 것 같다.

*H. pylori*가 구강에서 서식할 수 있는 잠재적인 능력은 치태에서 *H. pylori*, *Fusobacterium nucleatum* 그리고 *Fusobacterium periodontium* 사이에 특수한 결합과 관련될 수 있는데 이러한 선택적인 결합으로 인한 집합체 때문에 치태가 서식지로서 제공되어 질 수 있으며,^{14,24)} 또 다른 특징으로 구강상피를 덮고 있는 salivary mucin과 결합하는 능력으로 salivary mucin 위에 sulfated oligosaccharide가 구강표면에 대한 *H. pylori*의 부착을 위한 수용구조를 제공하기 때문이다.^{24,25)}

구강의 *H. pylori*는 많은 질환과 관련되어있다고 제시되고 있는데, *H. pylori*가 구강궤양을 일으킬 수 있다는 보고²⁶⁾가 제시된 이후 구강의 재발성 아프타 성 구내염, 구강 편평태선 및 구강의 바이러스 감염과 같은 궤양성 병소와 연관된 많은 연구²⁷⁻²⁹⁾가 진행되었으며, 구취와 치주염과의 관련성에 대한 연구도 보고되고 있다.³⁰⁾ 하지만 이러한 구강질환과의 연관성에 대한 명확한 결론을 보여주는 연구결과는 보고되지 않고 있다.

한편 구강의 *H. pylori* 발현율에 관한 보고에 있어서는, Souto와 Colombo⁷⁾가 일본인의 타액과 치은연하 표본에서 *H. pylori* 발현율을 조사한 결과 평균적으로 24% 발현이 되었다고 하였는데 타액보다 치은연하 표본에서 더 많이 발현되었다고 하였고, De Sousa 등³¹⁾은 베네주엘라에 거주하는 사람의 타액과 치태에서 *H. pylori* 발현율은 각각 89.8%와 99.3%라고 하였으며, Cześnikiewicz-Guzik³²⁾ 등은 폴란드인 100명을 연구한 결과 타액과 치주낭에서 54%와 48.3%를 나타내었다고 보고하였다. 한국인에서는 김 등³³⁾이 타액내 *H. pylori* 발현율이 28.6%라고 하였으며, 안 등^{10,14)}의 연구에서는 10대 이상의 타액내 *H. pylori* 발현율이 25%라고 하였고 치은연하 치태에서는 29.4%가 발견되었다고 하였다.

이와 같이 인종과 국가간에 구강에서 *H. pylori* 발현율은 다양한 차이를 보이나, 본 연구의 결과는 구강에서 표본의 채취부위를 고려치 않을 때는 36%가 발현되어 일본인과 한국인의 구강내 발현율과 유사한 양상을 보였고, 부위별 발현율을 고려할 때는 치은열구액에서만 비교적 높은 빈도를 나타낼 뿐 전반적으로 10% 미만의 낮은 발현율을 나타내었다. 통계적인 유의성은 혀의 배면과 하악전치부 치은열구액 사이에서만 차이를 나타내었는데, 이러한 사항은 치주질환

을 가지고 있는 환자의 구강에서 *H. pylori*는 정상인에 비해 더 자주 발견이 되고, 치주질환 환자의 구강은 *H. pylori*의 서식지가 될 수 있다고 주장하는 연구들^{7,34,35}의 결과를 다소 뒷받침해준다고 할 수 있겠다.

위와 구강에 존재하는 *H. pylori*의 관련성은 끊임 없이 제기되어 왔는데, Loster 등⁹은 위에 *H. pylori* 감염이 되었을 경우 기전은 잘 알려져 있지 않으나 구강점막에 영향을 끼친다고 하였고, Leung 등³⁶은 구강의 *H. pylori* 발현은 대부분 위·식도 반사(gastroesophageal reflex)와 구도에 의해 위로부터 나올 수 있다고 하였으며, Li 등⁶은 구강은 *H. pylori*의 서식지이며 위로의 *H. pylori* 감염과 전염에 근원이 될 수 있다고 하였다.

그러나, Silva Rossi-Aguiar 등³⁷은 *H. pylori*에 감염된 기능성 소화불량을 가지고 있는 환자의 *H. pylori* 감염을 평가한 결과 *H. pylori*는 위에서만 유일하게 발견될 뿐 구강은 *H. pylori*의 서식지가 아니라고 하였으며, Czesnikiewicz-Guzik 등³⁸은 *H. pylori*는 구강과 위에서 발견되나 구강의 *H. pylori*는 위의 *H. pylori*와 관련이 없고 위안의 *H. pylori* 제거에도 영향을 받지 않고 남아있다고 하였다. 그리고 Karczewska 등³⁹은 소화불량 증상을 가지고 있는 환자의 구강에서 *H. pylori*는 흔히 발견되며 배양이 된다고 할지라도 위에 재 감염을 일으키지 않는다고 하였으며, Song 등^{40,41}은 위 감염의 상태와 무관하게 같은 시기에 다양한 *H. pylori* 종이 구강에 존재할 수 있으며 *H. pylori*는 구강 정상세균총(normal flora)이라고 하였다.

본 연구에서는 Nested PCR과 요소호기검사로 구강과 위의 *H. pylori* 감염 양상을 비교한 결과 서로 상관관계가 없는 것으로 나타나 Song 등^{40,41}의 연구와 비슷한 결론을 나타내었는데, 이러한 결과들로 보아 구강과 위의 *H. pylori* 감염은 서로 관련성이 없이 독자적으로 나타날 수 있으며, *H. pylori*는 구강내 정상세균총임을 추론할 수 있었다.

또한 향후 본 연구 결과를 뒷받침하기 위해서는 위장질환을 가지고 있는 사람을 대상으로 하여 위와 구강의 *H. pylori* 발현율을 조사하고, 감염된 위와 구강의 *H. pylori*의 종을 분석하는 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

V. 결 론

전 세계 인구의 약 절반정도가 *H. pylori*에 감염되

었다고 보고되고 있고, 구강은 *H. pylori* 감염 및 전염경로에 있어서 두 번째 서식지로 제시되고 있다. 이에 본 연구에서는 *H. pylori*의 구강내 발현양상이 위의 *H. pylori* 감염율과 어떤 관련성이 있는가를 조사하여 *H. pylori* 감염에 있어서 구강의 역할을 밝히고자, 위장질환을 포함한 전신질환이 없는 100명의 하악 좌측 중절치 및 제1대구치 치은 열구액, 협점막, 혀의 배면, 구개부위 및 타액에서 표본을 채취하여 Nested PCR을 시행한 후 요소호기검사 결과와 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 구강 내에서 샘플을 채취한 6개 부위 중 Nested PCR에서 한 개 이상 양성을 보이는 사람은 36명(36%)이었으며, UBT에서 양성을 나타내는 사람은 33명(33%)이었다($p>0.05$).
2. 구강 내 6개 부위에서 샘플을 채취하여 Nested PCR을 시행한 결과, 하악 좌측 중절치와 제1대구치 협측 치은열구액에서 각각 11명(11%)과 8명(8%)이 양성을 나타내었고, 오른쪽 협점막, 혀의 배면, 구개부위의 구강점막세포 그리고 혀 밑 타액 샘플에서 각각 9명(9%), 3명(3%), 9명(9%), 7명(7%)이 양성을 나타내었다. 구강의 샘플 채취 부위에 따른 발현율의 비교에 있어서 하악 좌측 중절치 협측 치은열구액과 혀의 배면에서 채취한 샘플사이에서만 통계적 유의성이 있었다($p<0.05$).
3. 분석방법에 따라 구강과 위장 내 *H. pylori* 감염양상을 비교한 결과, 구강과 위장에서 양성은 10명(10%), 구강에서 음성과 위장에서 양성은 23명(23%), 구강에서 양성고 위장에서 음성은 26명(26%) 그리고 구강과 위장에서 음성을 나타내는 경우는 41명(41%)이었다($p>0.05$).

이상의 결과로 *H. pylori*는 위의 감염과 무관하게 구강내 정상세균총으로 존재할 수 있음을 추론할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Kitchens DH, Binkley CJ, Wallace DL, Darling D. *Helicobacter pylori* infection in people who are intellectually and developmentally disabled : a review. Spec Care Dentist 2007;27(4):127-133.
2. Leclerc H. Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection. Bull Acad Natl Med 2006;190(4-5):949-962.
3. Megraud F. When and how does *Helicobacter pylori*

- infection occur. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(3):374-379.
4. Luzzza F, Mancuso M, Imeneo M *et al.* Evidence favouring the gastro-oral route in the transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(6):623-627.
 5. Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I *et al.* Prevalence study to elucidate the transmission pathways of *Helicobacter pylori* at oral and gastroduodenal sites of a South Indian population. *Singapore Med J* 2006;47(4):291-296.
 6. Li C, Musich PR, Ha T *et al.* High prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva demonstrated by a novel PCR assay. *J Clin Pathol* 1995;48(1):662-666.
 7. Souto R, Colombo AP. Detection of *Helicobacter pylori* by Polymerase Chain Reaction in the subgingival Biofilm and Saliva of Non-Dyspeptic Periodontal Patients. *J Periodontol* 2008;79(1):97-103.
 8. Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, Alves MAyer MP, Birman EG. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis* 2005;11(1):17-21.
 9. Loster BW, Bajewski SW, Cześniakiewicz-Guzik M, Bielaniski W, Pierzcholski P, Konturek SJ. The relationship between the presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric in the stomach. *J Physiol Pharmacol* 2006;3:91-100.
 10. Ahn JM, Na MS, Kim BO. The Mode of Detection of *Helicobacter pylori* in Saliva and Subgingival plaques of Adult Periodontitis Patients. *Korean J Periodontol* 2004;34(4):723-731.
 11. Warren JR, Marshal B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
 12. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon ME, Lsaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-1176.
 13. Tytgat GN, Noach LA, Rauma EA. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:127-139.
 14. Ahn JM, Yoon CL, Lee JK, Lee YS, Lee SH. Incidence of *Helicobacter pylori* according to aging in saliva of Korean. *Oral Biol Res* 2005;29(3):5-12.
 15. Kitchens DH, Binkley CJ, Wallace DL, Darling D. *Helicobacter pylori* infection in people who are intellectually and developmentally disabled : a review. *Spec Care Dentist* 2007;27(4):127-133.
 16. 이상인. 헬리코박터는 위암을 유발하는가? 제393호, 서울. 2005, 연세동문회보, pp14.
 17. 김훈기. 헬리코박터 감염 ≠ 위암발생. 제26191호, 2005, 동아일보, pp A22.
 18. Danielsson D, Farmery SM, Blomberg B, Perry S, Rautelin H, Crabtree JE. Co-expression in *Helicobacter pylori* of cag A and non-opsonic neutrophil activation enhances the association with peptic ulcer disease. *J Clin Pathol* 2000;53(4):318-321.
 19. Gwack J, Shin A, Kim CS *et al.* Cag A-producing *Helicobacter pylori* and increased risk of gastric cancer : a nested case-control study in Korea. *Br J Cancer* 2006;95(5):639-641.
 20. Baik SC, Kim JB, Cho MJ *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among normal korean adults. *J Korean Soc Microbiol* 1990;25:455-462.
 21. 도미영, 이용찬, 최창환 등. 한국인에서 *Helicobacter pylori* 감염 빈도 변화 및 감염 관련 인자 : 건강검진 수진자 대상의 8년 연구. *대한소화기학회지* 2009;53: 76-83.
 22. 김나영, 김재준, 최연호 등. 헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인. *대한소화기학회지* 2009; 54:269-278.
 23. Ohara S, Kato M, Saito M *et al.* Comparison between a new ¹³C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39(7):621-628.
 24. Andersen RN, Ganeshkumar N, Kolenbrander PE. *Helicobacter pylori* adheres selectively to Fusobacterium spp. *Oral microbiol Immunol* 1998;13:51-54.25. Veerman EC, Bank CN, Namaver F *et al.* Sulfated glycans on oral mucin as receptors for *Helicobacter pylori*. *Glycobiology* 1997;7:737-743.
 26. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999;28(5):197-203.
 27. Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *K Oral Pathol Med* 2000; 29 (10) : 507-513.
 28. Sanli H, Cetinkaya H, Türsen U, Kaya M, Kuzu I, Gürler A. Upper gastrointestinal findings in oral lichen planus. *Turk J Gastroenterol* 2002;13(1):31-34.
 29. Hur W, Yoon CL, Ahn JM. Detection of Herpes simplex virus, Varicella zoster virus, *Helicobacter pylori* and Candida in Saliva of patients with Recurrent aphthous ulceration. *Korean J Oral Med* 2005;30(3):319-328.

30. Suzuki N, Yoneda M, Naito T *et al.* Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the saliva of patients complaining of halitosis. J Med Microbiol 2008;57: 1553-1559.
31. De Sousa L, Vásquez L, Velasco J, Parlapiano D. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes. Invest Clin 2006;47(2):109-116.
32. Cześniakiewicz-Guzik M, Karczewska E, Bielański W *et al.* Association of the presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity and in the stomach. J physiol pharmacol 2004;55(2):105-115.
33. Kim N, Lim SH, Lee KH *et al.* *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva. Korea J Intern Med 2000;15: 187-194.
34. Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. I Clin Periodontol 2006;33(5):329-333.
35. Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y *et al.* High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. J Periodontol 2003;74:129-134.
36. Leung WK, Kris LL, Carrie KL, Chan SY, Rita S, Joseph JY. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. Am J Gastroenterology 1999;94(10):2881-2884.
37. Silva Rossi-Aguiar VP, Navarro-Rodriguez T, Mattar R *et al.* Oral cavity is not a reservoir for *Helicobacter pylori* in infected patients with functional dyspepsia. Oral Microbiol Immunol 2009;24(3):255-259.
38. Cześniakiewicz-Guzik M, Loster B, Bielanski W *et al.* Implication of oral for the outcome of its gastric eradication therapy. J Clin Gastroenterol 2007;41(2): 145-151.
39. Karczewska E, Konturek JE, Konturek PC *et al.* Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. Dig Dis Sci 2002;47(5):978-986.
40. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with Nested PCR. J Med Microbiol 2000;49(4):349-353.
41. Song Q, Spahr A, Schmid RM, Adler G, Bode G. *Helicobacter pylori* in the oral cavity: high prevalence and great DNA diversity. Dig Dis Sci 2000;45(11): 2162-2167.

- ABSTRACT -

Relationship between the Oral Cavity and the Stomach of *Helicobacter pylori*

Seung-Woo Kang, D.D.S.,M.S.D., Ji-Won Ryu, D.D.S.,M.S.D.,
Chang-Lyuk Yoon, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D., Jong-Mo Ahn, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.

Department of Oral Medicine, College of Dentistry, Chosun University

Helicobacter pylori(*H. pylori*) is bacterial infection, with more than half of the world population infected and oral cavity is considered second reservoir of *H. pylori* infection. The purpose of this study was to evaluate role of oral cavity in *H. pylori* infection by comparison of the mode *H. pylori* infection in oral cavity and stomach. We recruited 100 subjects without systemic disease including gastrointestinal disease. Samples in oral cavity taken on gingival sulcus fluid(GSF) of lower left central incisor and 1st molar, area of buccal mucosa, dorsum of the tongue, palatal and saliva. We analyzed by Nested polymerase chain reaction(PCR) for oral infection and Urea Breath Test(UBT) for gastric infection.

The results were as follows :

1. Among these 100 subjects, 36(36%) were positive by Nested PCR and 33(33%) were positive by UBT(p>0.05).
2. In detection rate of *H. pylori* in sites taken sample, 11(11%), 8(8%), 9(9%), 3(3%), 9(9%), 7(7%) were positive on GSF of lower left central incisor and 1st molar, area of buccal mucosa, dorsum of the tongue, palatal and saliva, respectively. Statical significance was observed in samples of GSF of lower left central incisor and area of dorsum of the tongue(p<0.05).

3. In comparison of the mode of *H. pylori* infection in oral cavity and stomach by analytic method, positive in oral cavity and stomach was 10(10%), negative in oral cavity and positive in stomach was 23(23%), positive in oral cavity and negative in stomach was 26(26%) and negative in oral cavity and stomach was 41(41%)($p>0.05$).

Conclusively, we can guess that oral *H. pylori* is not associated with gastric *H. pylori* infection and normal flora.

Key words: *Helicobacter pylori* infection, Nested polymerase chain reaction(PCR), oral cavity, stomach, Urea Breath Test(UBT)
