

헬리코박터 파일로리 감염의 병태생리

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간 연구소

정 현 채

Pathophysiology of *H. pylori* Infection

Hyun Chae Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea

*H. pylori*가 사람의 위장관에 감염되어 어떠한 기전으로 위염을 위시킨 여러 상부위장관 질환을 일으키는 지에 관해서는 현재까지 별로 확실하게 알려진 바가 없다. 더군다나 *H. pylori*는 위점막을 파고들지 않는 비침습성(non-invasive) 세균이라는 사실에 대부분의 학자들이 동의하고 있으므로 위점막 표면에 머물러 있으면서 어떠한 기전으로 위점막에 고도의 염증 반응을 일으키는가에 대하여서는 많은 부분이 의문점으로 남아 있다. 따라서 이를 설명하기 위한 수많은 가설들이 제시되고 있어 이들을 모두 소개한다는 것은 불가능한 일이라고 판단된다. 따라서 본 난에서는 필자가 지난 수년간 연구해 온 *H. pylori*에 의한 발병 기전의 몇몇 분야를 중심으로 소개하고자 한다. 다음에 소개해 드릴 발병 기전 중의 어느 하나만이 작용하기보다는 여러 기전이 복합적으로 작용할 가능성이 많다고 생각된다.

위상피세포와 Cytokine의 발현

실험 동물의 구강을 통하여 *Salmonella*나 *Listeria*와 같은 세균을 감염시킬 경우 혈액 속의 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte)는 세균 감염 수 시간 이내에, 세균이 대장 상피 세포 층을 투과하여 그 밑의 고유층(lamina propria)에 이르기도 전에, 이미 대장 상피 세포층 바로 아래 조직으로 침습한다는 보고^{1, 2)}가 있다. 또한 필자는 병원성 세균이 인체 대장상피세포에 감염되었을 때, 상피 세포 자체로부터 각종 친염증성(proinflammatory) cytokine 유전자

발현됨을 관찰하고 이를 정량적으로 측정하여 보고³⁻⁵⁾한 바 있다. 이는 사람의 위장관 상피 세포가 세균이나 독소와 같은 외부 침입원에 대한 물리적 장벽으로서의 역할이나 영양소, 전해질의 흡수 및 분비와 같은 전통적인 역할뿐만 아니라 세균 감염에 대하여 여러 cytokine들을 발현함으로써 위장관 점막에서의 염증 반응을 촉발하고 지속시킴으로써 세균 감염에 대한 사람의 면역 반응에 관여함을 시사하는 새로운 관찰이라고 사료된다. 이같은 사실을 토대로 추정컨대, 상피 세포로부터 분비되는 cytokine이 *H. pylori*감염의 병태생리에 중요한 역할을 하리라고 판단된다.

이런 추정을 뒷받침하는 보고가 최근 발표되었다⁶⁾. 이 연구 결과에 따르면 *H. pylori*로 인체 위암 세포주를 감염시킨 후 세포 배양액의 부유물에서 interleukin-8(IL-8)을 증명하였다. IL-8은 다형핵 백혈구들을 끌어 모으는 대표적인 cytokine이므로 *H. pylori*가 위점막 내로 파고들지 않더라도 위상피세포 위에 부착된 뒤 이를 자극하여 위점막에 염증 반응을 유발시킬 것으로 추정하고 있다. 그러나 cytokine 들은 그 작용이 서로 중복되는 경우가 많고 단일 세포에서 여러 종류의 cytokine이 발현되어 서로가 하나의 network를 이루고 있다는 점을 고려해 볼 때, 몇 개의 cytokine보다는 전반적인 발현 양상을 파악하는 것이 병태생리 연구에 보다 실제적으로 접근하는 길이라고 사료된다. 이와 같이 인체 위상피세포에서 IL-8 이외의 다른 cytokine들이 어떻게 발현되는 지에 관하여 필자의 연구팀은 현재 연구를 진행 중에 있으며 이미 상당한 정도의 흥미 있는 결과를 얻어 이를 국내

외에 보고한 바 있다⁷⁻⁹⁾. 이를 요약하면 *H. pylori*로 감염시킨 인체 위상피세포주인 SNU-5 세포주로부터 IL-8 뿐만 아니라 IL-1 α , IL-1 β 와 같은 cytokine의 mRNA도 감염 초기부터 발현되기 시작하여 수시간 지속되었다. 또한 다형핵 백혈구와 단핵구의 수명을 연장시키고 이들 세포들의 다른 proinflammatory agonist에 대한 반응을 증강시켜 염증 반응을 더욱 증폭시키는 역할을 하는 GM-CSF, 그리고 다형핵 백혈구와 단핵구의 활성화를 통해 염증 반응을 증강시키는 TNF α 및 단핵구 또는 대식 세포들을 끌어 모아 활성화시키는 역할을 담당하는 MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1) 등의 친염증성 cytokine들은 감염 후반부에 발현됨을 발견하였다. 상술한 cytokine 이외에도 염증 반응에 관여하는 cytokine들은 매우 많으며 새로운 cytokine들이 하루가 멀다하게 밝혀지고 있으므로 이 방면에도 향후 심도있는 연구가 진행되리라 생각된다.

*H. pylori*에 의한 위상피세포로부터의 IL-8의 분비는 PKC(Protein kinase C) 경로와 tyrosine kinase 경로에 의하여 이루어 지는 것으로 추정되는데 세포내 칼슘이온의 농도를 높혀줌으로써 IL-8의 분비가 항진됨을 암시하는 연구가 발표 된 바 있다¹⁰⁾.

*H. pylori*의 병독인자

*H. pylori*와 연관된 상부위장관 질환은 *H. pylori*에 감염된 사람의 일부에서만 발생한다. 따라서 독성을 나타내는 *H. pylori*에 감염된 경우에 한하여 위장 및 십이지장에 병변이 발생할 것이라는 가정을 할 수 있다. 이러한 가정 하에 *H. pylori*를 특정 병독인자의 존재 유무에 따라 분류하고 상부위장관 질환과의 연관성을 찾고자 하는 연구가 최근 시도되고 있다.

현재까지 알려진 *H. pylori*의 주요 병독인자로서는 flagella, urease, adhesin gene, 87 kD 크기의 vacuolating cytotoxin 및 128 kD 크기의 cytotoxin associated gene(Cag) A 단백질을 들 수 있다. 이들중 vacuolating cytotoxin 과 cagA 두 가지가 가장 주목을 받고 있다^{11, 12)}. *H. pylori*의 감염률이 높지 않은 서구 여러 나라의 경우 vacuolating cytotoxin은 분리된 *H. pylori*의 약 50%에서 생성되고 있고 분리된 *H. pylori*의 60-70%가 cagA gene

양성이라고 알려져 있다¹³⁻¹⁵⁾. 이들 병독인자를 갖고 있는 *H. pylori*들과 소화성 궤양과의 연관을 조사한 연구 보고에 의하면 십이지장궤양 환자로부터 분리된 *H. pylori*는 대조군에 비하여 높은 빈도로 cagA 유전자 양성이며 이에 대한 단백질을 발현한다는 연구가 있는 반면 둘 사이에 연관성이 유의하지 않다는 반론도 있다^{11, 16, 17)}. Cytotoxin과 cagA 단백질을 분리하는 *H. pylori*를 제 1형, 분리하지 못하는 *H. pylori*를 제 2형으로 나누고 주로 제 1형이 소화성 궤양 등의 주요 상부위장관 질환과 연관되어 있다는 주장도 있다. 또한 병독인자를 갖고 있는 *H. pylori*를 인체위 상피세포주에 감염시킨 실험에 의하여 cagA를 갖고 있는 *H. pylori*가 그렇지 않은 *H. pylori*보다 더 많은 양의 IL-8을 분비케한다는 연구 보고가 최근 발표되었다¹⁶⁾. 그러나 이러한 병독인자가 결여되어 있는 *H. pylori*의 변이 균주에 의한 IL-8의 생성능은 차이가 없었다고 밝히고 있어¹⁶⁾ *H. pylori*의 병독인자의 존재 유무와 위상피세포로부터의 IL-8 생성을 유도하는 능력에 있어서의 차이점에 대하여는 논쟁의 여지가 많다고 할 수 있다. 또한 이들 연구보고는 대부분 *H. pylori*의 감염률이 비교적 낮은 서구 여러 나라에서의 연구 결과이므로 성인의 80% 이상이 *H. pylori*에 감염되어 있는 우리나라에서의 연구보고는 이와는 상당히 다른 양상을 보일 것으로 생각된다. 필자의 연구팀의 연구 결과에 의하면 우리나라에서 분리된 *H. pylori*의 분리 균주의 90% 이상에서 cagA 유전자를 보유하고 있었으며, 85% 이상에서 cytotoxin을 생성해 내어 위상피세포에 vacuolization을 유발시켰다. 또한 위궤양, 십이지장 궤양 및 비궤양성 소화불량 환자들에서 분리된 균주들 사이에서 cytotoxin 생성율과 cagA 유전자의 양성율의 차이점은 발견할 수 없었다. 따라서 우리나라에서 분리된 *H. pylori* 균주에서의 cagA 유전자 및 cytotoxin 발현율은 서구에 비하여 월등히 높음을 알 수 있었다. 그리고 비침습성 세균인 *H. pylori* 자체는 cagA와 cytotoxin과 같은 병리 인자의 표현 유무에 관계없이 위상피세포로부터 IL-8을 위시한 각종 친염증성 cytokine의 발현을 촉진시켜 염증 반응을 유발시키는 능력을 지닌 것으로 추정되었다.

*H. pylori*에 감염된 환자의 혈청을 이용하여 *H. pylori*의 cagA와 vacA 단백질에 대한 항체를 im-

munoblot법으로 조사한 국내 다른 기관에서의 연구가 발표된 바 있다. 이에 의하면 *cagA* 단백질에 대한 혈청 항체는 *H. pylori*에 감염된 환자의 87.1%에서 양성이나 위궤양, 십이지장 궤양 및 비궤양성 소화불량 환자군에서 각각 100%, 83.3% 및 82.1%로 차이가 없었다. 또한 *vacA* 단백질에 대한 혈청 항체는 각 군 모두 50.0%에서 양성이었다¹⁸⁾. 따라서 현재까지 중요시되고 있는 두 병독인자와 위십이지장 질환의 유형사이에는 상관관계가 없음을 유전자 수준과 단백질 수준 모두에서 확인할 수 있었다.

1996년 5월에 개최되었던 미국 소화기병 학회에서는 *H. pylori*의 독성 발현과 관계된 새로운 병독인자인 ice(induced by contact with epithelium) 유전자가 발표되어 흥미를 끌었다¹⁹⁾. *H. pylori*가 위상피세포에 부착되면 이 자극에 의해 *H. pylori*에 *iceA* 1 allele이 발현되고 궤양 발생에 관여하리라는 새로운 가설이다. 지금까지 *H. pylori*의 가장 중요한 병독인자의 하나로 알려져 왔던 *cagA*와는 전혀 관련이 없을뿐만 아니라 *cagA*에 관한 이론을 가장 먼저 발표했던 연구진에서 자신들이 기존에 발표했던 병독인자인 *cagA*의 중요성에 의문을 던지는 발표라고 할 수 있어 *H. pylori*의 병독인자를 찾기 위한 노력은 향후에도 계속될 전망이다.

점 액 충

점액충은 단백질, 당단백 및 지질로 이루어진 복합체로서 생체에서 위점막을 위시한 장관 점막을 덮고 있으며 장내 병원균 및 독성 물질로부터 인체를 방어해 준다고 알려져 있다²⁰⁻²³⁾. *H. pylori*에 감염될 경우 위점막을 덮고 있는 점액층을 파괴함으로써 위산의 역류와 독성 물질의 유입을 조장하는 것이 *H. pylori*에 의한 위염 발생기전의 하나로 최근까지도 여겨져 왔다²⁴⁻²⁷⁾. 그러나 *H. pylori*에 감염된 환자의 점액의 점도는 감염이 치유된 환자에서 보다 오히려 높다는 연구 보고가 최근 발표되었다²⁸⁾. 이는 *H. pylori*와 점액층과의 관계에 대한 기존의 학설을 뒤엎는 발표라고 생각된다.

뿐만 아니라 항생제로써 *H. pylori* 감염을 치유하고자 할 때 점액분해제를 동시에 투여하면 *H. pylori*의 박멸률이 훨씬 더 높아진다는 연구 결과가 발표되

었다²⁹⁾. 가장 최근의 이러한 두편의 연구 논문이 암시하는 바는 위점막을 덮고 있는 점액층이 적어도 사람의 *H. pylori* 감염에 있어서 반드시 숙주에 도움을 주는 방향으로만 작용하지 않고 오히려 *H. pylori* 감염 자체를 장기화시키는데 일조를 할 가능성을 암시한다고 생각된다.

Methylcellulose 용액으로 사람의 위점액층과 유사한 환경을 조성한 뒤 *H. pylori*의 운동성을 관찰한 결과 *H. pylori*는 그 나선형 구조와 편모에 의해서 점도가 높은 용액 속에서도 운동성이 크게 증가됨이 보고된바 있다³⁰⁾. 반면 같은 정도의 점도를 나타내는 methylcellulose 용액 내에서 대장균은 전혀 움직이지 않았다. 이들 연구자들도 이후에는 이에 관한 후속적인 연구가 없어 이러한 운동성의 증가가 어떠한 의의를 갖는지에 대하여는 아직까지 보고된 바 없다. 필자의 연구팀은 "Methylcellulose 용액에 의하여 사람의 위점막을 덮고 있는 위점액층과 유사한 환경을 조성하여 *H. pylori*의 운동성을 증가시켰을 경우 위상피세포로부터의 cytokine 유전자의 발현이 상향 조절될 것"이라는 가설을 세우고 일련의 예비 실험을 통하여 이를 검증하여 보았다. 이 같은 가설의 검증이 중요한 이유로서는 *H. pylori* 박멸을 위하여 현재 일반적으로 시행되고 있는 항생제의 병합 요법의 불완전성에 있다. *H. pylori* 감염에 대한 치료법으로서 2종에서 4종에 이르는 항생제의 복합 처방이 일반적인 경향이다³¹⁾.

그러나 이러한 치료법을 사용한다고 하더라도 10 내지 20%의 환자에서는 *H. pylori*가 박멸되지 않고 남아 있을 뿐 아니라 일부 예에서 *H. pylori*가 위점막에서 일단 사라진 후 다시 나타나기도 하여 현재의 치료 기술로서는 완벽한 치료법이 아직 없다고 할 수 있다^{32, 33)}. 또한 우리나라의 경우 대다수의 국민이 *H. pylori*에 감염되어 있으므로 이의 제거를 위하여 무절제하게 항생제를 사용할 경우 이에 수반되는 여러 가지 문제점 즉, 장내 세균의 항생제에 대한 내성의 출현 및 치명적일 수 있는 위막성 대장염의 증가 등이 우려된다³⁴⁾. 위점막을 덮고 있는 점액층(methylcellulose 용액으로 실험된)에 의한 *H. pylori*의 운동성의 증가가 위상피세포로부터의 cytokine 유전자의 발현을 상향 조절시킨다는 사실이 확인된다면 현재 행하여지고 있는 불완전한 *H. pylori*의 항생제 요법에 점

액층의 점도를 낮추어 주거나 또는 점액 자체를 제거 해 주는 약제를 병용하는 새로운 치료법의 등장이 가능하게 될 것이다. 필자와 공동 연구자는 15 centipose(cp)의 점도를 나타내는 methylcellulose를 배양된 인체위상피세포주에 도포하고 *H. pylori*를 감염시킨 결과 methylcellulose를 도포 하지 않은 경우보다 위상피세포로부터 IL-8 mRNA의 발현이 유의하게 증가할 뿐만 아니라 IL-8 cytokine 단백질의 분비도 크게 증가함을 확인하였다.

위상피세포층을 통한 다형핵 백혈구의 이동

사람의 위장관 상피 세포의 주요 역할로서는 세균이나 독소와 같은 외부 침입원에 대한 물리적 장벽 이외에도 영양소나 전해질의 흡수 및 분비 등의 전통적 역할뿐만 아니라 세균 감염에 대하여 여러 cytokine들을 발현함으로써 위장관 점막에서의 염증 반응을 촉발하고 지속시킴으로써 세균 감염에 대한 사람의 면역 반응에 관여하리라 사료된다. *H. pylori*의 감염시 위점막에는 주로 림프구와 형질 세포로 이루어진 단핵세포 외에도 다형핵 백혈구들의 심한 침윤이 상피 세포층 바로 아래의 고유층(lamina propria)에서 광범위하게 관찰된다³⁵⁾. 뿐만 아니라 일부 조직에서는 위상피세포층내로 다형핵 백혈구의 침윤이 관찰되기도 한다^{36, 37)}. 학자에 따라서는 이러한 위상피세포층내에서 발견되는 다형핵 백혈구의 존재로 *H. pylori*의 존재를 예측하기도 한다^{36, 37)}. 장관 상피 세포층에서 다형핵 백혈구가 관찰되는 현상은 위장에서의 *H. pylori*의 감염 이외에도 궤양성 대장염 같은 대장의 염증성 장질환이나 감염성 장염에서도 보고된 바 있다. 특히 궤양성 대장염에서는 다형핵 백혈구가 대장 상피 세포층을 관통하여 대장의 내강쪽에서 미세한 농양(microabscess)의 형태로 관찰되기도 하며 장염의 활성도를 결정하는 요소이기도 하다. 대장에서의 이러한 병리학적 소견을 연구하고자 일부 학자들은 대장 상피 세포주의 배양을 통한 실험 모델을 개발한 바 있다³⁸⁻⁴²⁾. 이러한 실험 모델에 의하여, 대장 상피 세포층을 다형핵 백혈구가 관통할 경우 상피 세포층의 저항이 감소하여 장 내강내에 존재하는 독성 물질의 유입이 쉽게 이루어질 가능성이 제시되기도 하였다⁴³⁾. 그러나 대장상피세포에서의 이러한 활발한 연구와는 달

리 위상피세포에서의 다형핵 백혈구의 침윤 현상에 대하여는 국내외적으로 그 연구가 극히 저조한 현실이다. 1994년 미국소화기병학회 학술 대회 석상에서 Chetham 등의 초록이 한 편 발표되었을 뿐⁴⁴⁾ 아직까지 *H. pylori*와 연관되어 위상피세포주를 이용한 다형핵 백혈구의 상피 세포층으로의 침윤 현상에 관한 논문은 발표된 바 없다. *H. pylori*는 대부분 위점막을 파고들지 않는 비침습적 세균이라는 사실에 많은 학자들의 의견이 일치하고 있다. 그러나 *H. pylori*에 감염된 사람의 혈중에는 *H. pylori*에 대한 IgG 및 IgA 항체가 발견되며 항생제 투여로써 *H. pylori*를 제거하면 이러한 항체가 수개월에 걸쳐서 감소 및 소실한다는 사실^{45, 46)}은 *H. pylori*와 사람의 면역 세포와의 사이에 어떠한 형태로든지 접촉이 있어야 함을 생각해 볼 수 있다. 극히 일부의 조직 소견에서 고유층의 대식 세포 내에 *H. pylori*가 발견된다는 보고가 있기는 하나^{47, 48)} 이는 대부분의 *H. pylori* 감염 조직에서 공통적으로 발견되는 현상이 아닐 뿐더러 설사 극소수에서 존재한다고 하더라도 위점막에서 광범위하게 관찰되는 염증 반응을 설명할 수는 없다. 또 다른 접촉의 가능성으로서는 위상피세포가 *H. pylori*를 처리하여 고유층에 있는 면역 세포에 항원으로 제공해 줄 수 있는 가능성도 생각해 볼 수는 있으나 아직 입증된 바는 없다. 이러한 접촉의 세 번째 가능성으로서 고유층으로부터 위상피세포 층으로 침투한 다형핵 백혈구가 이동을 계속하여 위상피세포 층의 표면에 부착해 있는 *H. pylori*와 접촉함으로써 면역 반응을 촉발하거나 심화시킬 가능성을 고려해 볼 수 있다. 이러한 가능성을 뒷받침하는 것으로서, 다형핵 백혈구의 위상피세포 내로의 침윤이 심한 조직에서는 그렇지 않은 곳에 비하여 *H. pylori*가 오히려 잘 발견되지 않는다는 일부 병리학자의 관찰 소견들이 있다. 이러한 관찰 소견은 위상피세포층을 침투하여 이를 관통한 다형핵 백혈구에 의하여 위상피세포에 부착되어 있는 *H. pylori*가 탐식될 가능성을 암시하는 것이라고도 할 수 있다. *H. pylori*와 다형핵 백혈구와의 직접적인 접촉이 증명된다면 *H. pylori*에 의한 위점막 염증 반응 기전의 많은 부분이 설명 가능해 진다. 예를 들면 이러한 접촉에 의하여 다형핵 백혈구가 *H. pylori*를 탐식 하는 과정 중에서 생성되는 산소라디칼의 역할도 생각해 볼 수 있다. 실험 모델을 이용하면 다형핵 백

혈구의 상피 세포 내로의 침투 및 이동에 영향을 줄 수 있는 약제들을 시험해 볼 수 있어 향후의 치료 약제 개발에 응용 될 수 있다. 필자의 연구팀은 이미 대장상피세포주의 배양을 통한 예비 실험을 통하여 다형핵 백혈구가 상피 세포층을 침투하여 관통함을 현미경 상에서 관찰하여 이같은 모델의 수립 가능성을 확인하였다.

암모니아에 의한 위점막 손상

*H. pylori*의 특성 중의 하나는 매우 강한 urease 활성도를 갖고 있는 점이다. *H. pylori*는 이 urease로 urea를 분해하여 암모니아를 생성해 냄으로써 산도가 매우 높은 위장 속에서 생존해 나갈 수 있다. *H. pylori* 이외에 *Proteus*와 같은 세균도 urease를 분비하나 *H. pylori*의 urease 활성도는 이보다 1,000배 가량 더 강한 것으로 알려져 있다. 한편 알코올이나 염산보다 암모니아가 위의 위점막에 더 큰 손상을 준다는 동물실험이 보고되어 있다. 이러한 사실들은 *H. pylori*의 urease에 의하여 생성되는 암모니아가 위점막 손상 기전에 관여할 가능성을 암시해 준다고 할 수 있다. 백서에 암모니아와 알코올을 투여한 후 절제된 위조직의 비교 연구를 시행한 국내 다른 기관에서의 보고에 의하면 암모니아는 알코올보다 위점막 손상을 더 크게 야기시켰으며 글루타치온의 감소가 위점막의 출혈성 병변보다 앞서 진행되었다⁴⁹⁾.

기 타

*H. pylori*의 배양 상층 액에는 단핵구(monocyte)를 끌어 모으는 기존의 FMLP와는 다른 새로운 물질이 있다는 연구보고도 있다. 또한 *H. pylori*가 갖고 있는 alcohol dehydrogenase(ADH) 효소에 의하여 생성되는 acetaldehyde가 *H. pylori*에 의한 위점막 손상 기전에 일조를 하리라는 연구보고도 있다. *H. pylori*가 감염시 위점막에서의 투과성이 증가하는데 *H. pylori* 감염 치유시에는 정상 범위내로 회복된다고 한다⁵⁰⁾.

소화성 궤양과 *H. pylori*

*H. pylori*가 소화성 궤양의 원인균이라는 사실은 아직 증명된 바 없으나 적어도 *H. pylori*를 박멸할 경우 소화성 궤양의 재발율이 현저하게 줄어든다는 사실은 누구나 인정하고 있다. 그러나 위의 전정부에 주로 상주하는 *H. pylori*가 어떠한 기전으로 십이지장 궤양의 재발에 관여하는지에 대하여는 별로 알려진 바가 없다. 상술한 여러 기전에 의하여 위점막에서의 염증반응이 촉발되고 지속될 것임은 틀림없으나 위장으로부터 떨어져 있는 십이지장에서 궤양을 재발시키기 위해서는 다른 기전을 고려해야 한다. 이를 설명하기 위한 것이 “*H. pylori*감염이 gastrin 분비를 증가시키고 위산 분비가 늘어나면 십이지장으로의 산의 유입량이 커져 궤양을 재발시킬 것”이라는 가설이다. 여러 연구에 의하면 *H. pylori*감염시 공복시나 식사 후의 gastrin 농도가 증가하는데 *H. pylori*를 박멸할 경우 정상화되는 것으로 알려져 있다⁵¹⁾.

*H. pylori*감염시의 고gastrin혈증의 기전에 관하여는 다음의 세 가지 가설이 있다. 첫째, *H. pylori*가 갖고 있는 강력한 urease에 의하여 암모니아가 생성되면 위전정부의 pH가 상승하고 위 내강 내의 산에 의하여 정상적으로 일어나는 gastrin 분비의 억제 기전이 차단 당하여 gastrin이 분비될 것이라는 가설이다. 그러나 위 속에 urea를 집어넣어 암모니아 생성을 촉진하여도 gastrin 농도가 증가하지 않을 뿐더러 urease의 억제제를 넣어 주어도 gastrin 농도가 떨어지지 않는다는 점으로 보아 이 가설은 가능성이 희박하다. 둘째, *H. pylori*감염의 급성기에는 저산증(hypochlorhydria)이 오는데 이에 대한 보상(compensatory) 기전으로 gastrin 분비가 증가할 것이라는 가설이다. 그러나 *H. pylori*의 만성적인 감염시 위산을 분비하는 parietal 세포에 어떠한 영향이 초래되는 지에 대하여는 별로 알려진 바가 없다. 셋째, 정상인에서는 위전정부에 위치하는 D 세포로부터 분비되는 somatostatin에 의하여 gastrin 분비가 억제되는데 somatostatin의 결핍에 의하여 고gastrin혈증이 초래될 것이라는 가설이다. *H. pylori*에 감염된 사람의 위점막 조직에서는 somatostatin이 감소되어 있음이 알려져 있고 *H. pylori*를 박멸할 경우 감소되어

있는 위전정부의 somatostatin의 mRNA가 정상으로 회복된다는 사실들은 이 가설을 뒷받침하고 있다.

*H. pylori*에 감염된 경우 궤양이 없더라도 위산 분비가 어느 정도 항진되어 있으나 십이지장 궤양 환자에서는 위산 분비의 증가가 큰 폭으로 관찰된다. *H. pylori*에 감염되어 있으나 궤양이 없는 경우 *H. pylori*를 박멸하면 1개월 이내에 위산 분비가 정상화되거나 십이지장 궤양 환자의 경우에는 *H. pylori*를 박멸하더라도 위산 분비가 정상화되기까지는 1년 가까운 시간이 소요된다고 알려져 있다.

요 약

위의 parietal cell 혹은 대식세포와 유사한 세포 내부에서 *H. pylori*가 발견된다는 보고가 있기는 하나 일반적으로 *H. pylori*는 *Shigella*와 같은 침습성 세균은 아닌 것으로 알려져 있다. 위염을 유발하는 가능한 기전으로서 위상피세포에의 유착을 통해서 혹은 phospholipase C나 당분해 혹은 단백 분해 작용을 하는 효소의 분비를 함으로써 또는 urease에 의해 생성되는 암모니아가 세포 손상을 유발할 것이라는 가설들이 있다. 실험적으로 돌연변이를 일으켜서 urease를 만들지 못하는 *H. pylori*의 strain을 접종시킬 경우에는 위점막에 염증 변화를 일으키지 못한다는 연구 보고도 있다. 그 외에 chemotactic factor나 *H. pylori* filtrate의 역할에 관한 연구들도 있다. 또한 실험적으로 위상피세포를 *H. pylori*로 감염시키면 위상피세포로부터 interleukin-1, interleukin-8 및 MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)과 같은 cytokine이 분비되는데 이들이 위점막 내로 염증 세포들을 끌어 모아 염증반응을 촉발할 가능성이 있다. *H. pylori*가 분비하는 vacuolating cytotoxin이 일차적으로 위상피세포에 손상을 주고 이어서 위점막 내의 염증반응이 시작될 가능성도 있다. 상술한 여러 독성 인자들중 어느 하나가 단독으로 작용하는 것인지 혹은 여러 인자가 같이 동시에 또는 시차를 두고 작용하는지에 대하여서는 불확실하나 후자일 가능성이 많다고 생각된다.

앞으로 지속될 *H. pylori*의 감염 기전에 대한 연구 분야로서는 위궤양과 십이지장궤양의 재발 기전, 여러 새로운 병독인자 및 이들의 유무에 따른 세균 균주들

에 대한 분류, 인체 숙주와의 상호 작용, 사람으로부터 분리된 *H. pylori*를 이용한 동물 실험 모형의 개발 등을 들 수 있다. 또한 위선암 및 위림프종과의 관계에 대한 연구도 활발히 진행될 것이다.

감사의 글

*H. pylori*의 감염 기전에 대한 현재까지의 연구에 공동연구자로서 함께 일 해 온 한양의대 미생물학 교실의 김정목 교수, 중앙의대 내과학 교실의 김재규 교수, 서울의대 간연구소의 황유진, 이주영 및 남희정 연구원들의 노력에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Racz P, Tenner T, Mero E: *Experimental Listeria enteritis. I. An electron microscopic study of the epithelial Listeria infection. Lab Invest* 26:694, 1972
- 2) Takeuchi A, Sprinz H: *Electron-microscope studies of experimental Salmonella infection in the preconditioned guinea pig. II. Response of the intestinal mucosa to the invasion by Salmonella typhimurium. Am J Pathol* 51:137, 1967
- 3) Eckmann L, Jung HC, Schuerer-Maly C-C, Panja A, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF: *Differential cytokine expression by human intestinal epithelial cell lines: Regulated expression of interleukin-8. Gastroenterology* 105:1698, 1993
- 4) Jung HC, Eckmann L, Yang S-K, Panja A, Fiere S, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF: *A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. J Clin Invest.* 95: 55, 1995
- 5) 정현채, 김정목, 송인성, 김정룡: 인체 대장상피세포 및 대장 점막에 발현된 여러 cytokine 유전자의 정량 분석을 통한 인체 숙주 방어기전에 관한 연구-합성 RNA를 이용한 정량적 역전사 PCR 법의 응용. 대한 내과학회지 49:1, 1995
- 6) Crowe S, Alvarez L, Dytoc M, Hunt RH, Muller M, Sherman P, Patel J, Jin Y, Ernst PB: *Expression of interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after Helicobacter pylori infection in vitro. Gastroenterology* 108:65, 1995
- 7) 김정목, 정현채, 조양자, 김정룡: *Helicobacter pylori*에 감염된 위장상피세포에서 발현되는 interleukin-8

- 유전자에 관한 연구. 대한미생물학회지 30:391, 1995
- 8) 김정목, 정현채, 조양자, 송인성, 김정룡: *Helicobacter pylori*의 실험적 감염에 의하여 유발되는 인체 위상피세포에서의 Proinflammatory Cytokine 유전자의 발현 양상 및 정량. 대한미생물학회지 30:651, 1995
 - 9) Jung HC, Kim JM, Kim KA, Song IS, Kim CY: Profiles of cytokine gene expression in the human gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*. Clin Immunol Immunopathol 76: S22, 1995
 - 10) Beales IL, Calam J: Mechanism of interleukin-8 production in gastric epithelial cells stimulated by *Helicobacter pylori*, interleukin-1 and tumor necrosis factor- α . Gastroenterology 110:A609, 1996
 - 11) Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burrone D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N, Rappuoli R: Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci USA 90:5791, 1993
 - 12) Cover TL, Tummuru MKR, Cao P, Thompson SA, Blaser MJ: Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. J Biol Chem 269:10566, 1994
 - 13) Owen RJ, Hurtado A, Banatvala N, Abdi Y, Davies GR, Feldman R, Hardie JM: Conservation of the cytotoxin-associated(*cagA*) gene of *Helicobacter pylori* and investigation of association with vacuolating- cytotoxin activity and gastroduodenal disease. FEMS Immunol Med Microbiol 9:397, 1994
 - 14) Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ: Characterization of and human serologic response to proteins in broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. Infect Immun 58: 603, 1990
 - 15) Leunk RD, Johnson PT, David BC: Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. J Med Microbiol 26:93, 1988
 - 16) Sharma S, Tummuru MKR, Miller GG, Blaser MJ: Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation in vitro. Infect Immun 63:1681, 1995
 - 17) Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA, Russi M, Quaranta S: Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. J Clin Microbiol 27:225, 1989
 - 18) 김범수, 이용관, 문희용, 정재복, 강진경, 박인서: Western blot kit을 이용한 *Helicobacter pylori* 감염의 혈청학적 진단: *Helicobacter phenotype*에 따른 질환 양상의 비교. 대한소화기학회지 27(Suppl 2):21, 1995
 - 19) Peek RM, Thompson SA, Atherton JC, Blaser MJ, Miller GG: Expression of a novel ulcer-associated *H. pylori* gene, *iceA*, following adherence to gastric epithelial cells. Gastroenterology 110:A608, 1996
 - 20) Tse SK, Chadee K: The interaction between intestinal mucus glycoproteins and enteric infections. Parasitol Today 7:163, 1991
 - 21) Chen CC, Baylor M, Bass DM: Murine intestinal mucins inhibit rotavirus infection. Gastroenterology 105:84, 1993
 - 22) Schroten H, Lethen A, Hanisch FG: Inhibition of adhesion of S-fimbriated *Escherichia coli* to epithelial cells by meconium and feces of breast-fed and formula-fed newborns: Mucins are the major inhibitory component. J Pediatr Gastroenterol Nutr 15:150, 1992
 - 23) Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL, Fouts ET, Midthun K, Newburg DS: Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. J Clin Invest 29: 1984, 1992.
 - 24) Slomiany BL, Bilski J, Sarosiek J, Murty VL, Dworkin B, VanHorn K: *Campylobacter pylori* degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. Biochem Biophys Res Commun 144: 307, 1987
 - 25) Sarosiek J, Slomiany A, Slomiany BL: Evidence of weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 23: 585, 1988
 - 26) Ormond JE, Talley NL: *Campylobacter pylori*, mucus, and peptic ulceration. A dynamic interaction. J Clin Gastroenterol 11:492, 1989
 - 27) Slomiany BL, Murty VLN, Piotrowski J, Liao YH, Sundaram P, Slomiany A: Glycosulfatase activity of *Helicobacter pylori* toward gastric mucin. Biochem Biophys Res Commun 183:506, 1992
 - 28) Markesich DC, Anand BS, Lew GM, Graham DY: *Helicobacter pylori* infection does not reduce the viscosity of human gastric mucus gel. Gut 36:327, 1995
 - 29) Zala G, Flury R, Wust J, Meyenberger C, Ammann R, Wirth HP: Omeprazole/amoxicillin:

- Improved eradication of *Helicobacter pylori* in smokers because of N-acetylcysteine. *Schweiz Med Wochenschr* 124:1391, 1994
- 30) Hazell SL, Lee A: *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation of mucus as important factors in colonization of gastric epithelium. *J Infect Dis* 153:658, 1986
 - 31) Kim NY, Oh HS, Jung HM, Wee SH, Choi JH, Lee KH: The effect of eradication of *Helicobacter pylori* upon the duodenal ulcer recurrence. *Korean J Intern Med* 9:72, 1994
 - 32) Hosking SW, Ling TKW, Yung MY: Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Br Med J* 305:502, 1992
 - 33) Logan RPH, Gummert PA, Hegarty BT: Clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 340:239, 1992
 - 34) Trnka YM, Lamont JT: *Clostridium difficile* colitis. *Adv Int Med* 29:85, 1984
 - 35) Jung HC, Kim WH, Song IS, Kim CY: Etiologic role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of histological chronic gastritis. *Seoul J Med* 31:231, 1990
 - 36) Steer HW: The gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol* 146:355, 1985
 - 37) Wyatt JJ, Rathborne BJ, Heatley RV: Local immune response to gastric *Campylobacter* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 39:863, 1986
 - 38) Cramer EB, Milks LC, Ojakian GK: Trans-epithelial migration of human neutrophil: An in vitro model system. *Proc Natl Acad Sci* 77:4069, 1980
 - 39) Nash S, Stafford J, Madara JL: Effects of polymorphonuclear leukocyte transmigration on the barrier function of cultured intestinal epithelia monolayers. *J Clin Invest* 80:1104, 1987
 - 40) Parkos CA, Delp C, Arnaout A, Madara JL: Neutrophil migration across a culture intestinal epithelium. *J Clin Invest* 88:1605, 1991
 - 41) Perdomo JJ, Gounon P, Sansonetti PJ: Polymorphonuclear leukocyte transmigration promotes invasion of colonic epithelial monolayer by *Shigella flexneri*. *J Clin Invest* 93:633, 1994
 - 42) McCormick B, Colgan SP, Delp-Archer C, Miller SI, Madara J: *Salmonella typhimurium* attachment to human intestinal epithelial monolayers: Transcellular signaling to subepithelial neutrophil. *J Cell Biol* 123:895, 1993
 - 43) Li E, Stenson WF, Kunz-Zenkins C, Swanson PE, Duncan R, Stanley SL: *Entamoeba histolytica* interactions with polarized human intestinal Caco-2 epithelial cells. *Infect Immun* 62:5112, 1994
 - 44) Chetham ST, Keates S, Hoffman JS, Cave DR, Kelley CP: *H. pylori* stimulates neutrophil transmigration across AGS gastric epithelial monolayers. *Gastroenterology* 106:A663, 1994
 - 45) Stacey AR, Bell GL, Newell DG: The value of class and subclass ELISAs and antibody specificity in monitoring treatment of *H. pylori*. In: Gasbarrini G, Pretolani S, eds. *Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection*. Berlin. Springer-Verlag. 1993:159-163
 - 46) Truesdale RA, Chamberlain DF, Martin CL: Long-term follow-up and antibody response to treatment of patients with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 98:A140, 1990
 - 47) Andersen LP, Holck S: Possible evidence of invasiveness of *Helicobacter*(*Campylobacter*) *pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:135, 1990
 - 48) Wyle FA, Tarnawski A, Schulman D, Dabros W: Evidence for gastric mucosal cell invasion by *C. pylori*: an ultrastructural study. *J Clin Gastroenterol* 12:S92, 1990
 - 49) 노임환, 양미라, 김정택, 조정희: 암모니아로 인한 위 점막 손상의 연구 - *H. pylori*의 위장질환 발생 기전과 관련하여. *대한소화기학회지* 27(Suppl 2):18, 1995
 - 50) Graham DY, Malaty HM, Goodgame R, Ou CN: Effect of cure of *H.pylori* infection on the gastric mucosal permeability. *Gastroenterology* 110:A2435, 1996
 - 51) Park SM, Yoo BC, Lee HR, Yoon JH, Cha YJ: Antral *Helicobacter pylori* infection, hypergastrinemia and peptic ulcers: Effect of eradicating the organism. *Korean J Intern Med* 8:19-24, 1993