

Helicobacter pylori 감염 진단의 최신 지견

김지현

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

The Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection

Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection consists of invasive and non-invasive methods. Recommendation for the diagnosis includes either one of the noninvasive methods (urea breath method, stool antigen test, or serum *H. pylori* immunoglobulin G antibody test) or invasive methods (rapid urease test or gastric biopsy for histology, polymerase chain reaction assay). For invasive methods, it is recommended to take both samples at the antrum and body and to biopsy the sites that show the least atrophic and intestinal metaplastic findings. Follow-up tests after eradication include urea breath method, stool antigen test, rapid urease test, or histology after 4 weeks. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2014;14:233-236**)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Diagnosis; Guideline

서 론

Helicobacter pylori 진단 검사방법은 내시경검사 여부에 따라 비침습적 검사방법과 침습적 검사방법으로 구분된다. 비침습적 검사방법에는 요소호기검사, 대변항원검사 및 혈청검사 등이 포함되고, 침습적 검사방법에는 급속요소분해효소검사, 조직검사 및 배양검사, 중합효소 연쇄반응 검사 등이 사용된다. 비침습적 검사방법은 내시경을 이용하지 않기 때문에 환자의 불편감이 적고 비용이 적게 드는 장점이 있으나, 침습적 검사방법인 조직을 사용한 방법은 *H. pylori* 진단 외에도 점막의 염증, 위축성 위염 정도 및 장상피 화생 등과 같은 추가적 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. 각 검사방법은 검사의 목적 및 상황에 따라 선택될 수 있으며, 이번 연구에서는 최근 개정된 한국인 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료에 관한 임상 진료 지침을 중심으로 검토해보도록 하겠다.¹⁻³

본 론

1. 비침습적 검사방법

1) 요소호기검사(urea breath test)

*H. pylori*에 의해 생성된 요소분해효소는 요소를 암모니아와 이산화탄소(CO₂)로 분해할 수 있다. 이러한 원리를 토대로 한 요소호기검사는 구강을 통해 섭취된 탄소 동위원소가 포함된 요소가 위에 존재하는 *H. pylori* 요소분해효소에 의해 분해되어 생긴 이산화탄소가 혈액 내로 흡수되고 이것이 다시 폐를 통해 배출되는 양을 spectrometer, spectrophotometer 또는 레이저를 이용한 ratio 분석기에 의해 측정하는 방법이다. 요소호기검사는 간편하고 재현성이 높으며 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 가지는 가장 널리 사용되는 비침습적 검사방법 중 하나이다. 또한 조직검사 및 급속요소분해효소검사와는 달리 표본 오차(sampling error)가 없다. 그러나 요소량, 시약의 종류, 호흡 정도, 금식시간, 검사장비 등에 의해 검사결과가 영향을 받는다는 단점이 있다.

또한, *H. pylori* 감염의 처음 진단 및 재균치료 이후 추적검사를 위해서 모두 사용 가능하며, 재균치료 이후 추적 내시경검사가 필요하지 않을 때 널리 사용되는 방법 중 하나이다. 요소호기검사는 우리나라를 비롯한 일본, 중국 모두에서 *H. pylori* 감염의 초진단과 치료 후 추적에 권고되는 방법이다.¹⁻³

그러나 항생제 또는 양성자펌프억제제를 사용 중이거나 이를 중단한 직후에 시행될 경우 위음성이 나올 수 있기 때문에 검

Received: October 4, 2014 Accepted: November 13, 2014

Corresponding author: Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3505, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: otilia94@yuhs.ac

Copyright © 2014 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

사 시행 최소 2주 전에는 항생제 또는 양성자펌프억제제를 중단하도록 추천된다.

2) 대변항원검사

대변항원검사도 초진단과 재균치료 이후 검사로 추천되는 방법으로 혈액 채취에 따른 부담이 없으며, 호기의 조절이 어려운 영유아 연령에서도 소량의 대변 샘플만 채취하면 쉽게 검사를 시행할 수 있고 검사 전 금식이 필요 없다는 장점으로 소아에서 주로 사용된다. 검체보관을 검사 전까지 냉동 보관하여야 하고 상온에서 2~3일이 지나면 민감도가 69%까지 떨어지는 단점이 있으며 검체가 대변이므로 성인 환자들에서는 검체 채취를 불편해 하여 검사를 꺼리는 단점도 있다.

다클론항체를 이용하는 검사법이 흔하게 사용되고 있으나, 최근 단클론항체를 이용한 방법도 사용되고 있으며, 다클론항체 검사법에 비해 높은 민감도와 특이도가 보고되고 있다. 2,499명 환자들에 대한 22개 연구들을 포함하는 메타분석 결과에 의하면 단클론항체를 사용한 대변항원검사가 *H. pylori*의 초진단 및 재균치료 이후 검사로서 높은 정확도를 보고하고 있다.⁴

대변항원검사 또한 요소호기검사와 같이 양성자펌프억제제나 항생제 사용 후에 위음성으로 관찰될 수 있기 때문에 검사 최소 2주전 양성자펌프억제제나 항생제는 중단한 후 검사를 진행하여야 정확한 결과를 얻을 수 있다. 대변항원검사 또한 우리나라를 비롯한 일본, 중국 모두에서 초진단 및 재균 이후 검사에서 추천되는 검사방법이다.

3) 혈청검사

혈청검사는 혈구 응집반응, 보체결합, 간접면역형광, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)법 등이 가능한데, 이중 ELISA를 이용한 방법이 가장 많이 사용되고 있다. 비침습적이면서 가격이 비교적 저렴하며 빠르고 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있으며 위의 국소적 점막 변화, 항생제나 양성자펌프억제제와 같은 약제 복용 및 출혈성 궤양 등의 상태에서 다른 검사방법과 비교하였을 때 위음성 결과를 보일 가능성이 적기 때문에 *H. pylori* 감염의 초진단에 있어서 유용한 검사방법일 수 있다. 하지만 현재의 활동성 감염과 과거의 감염을 구분하기 어려울 수 있는데 과거에 치료받아 균이 없어진 경우에도 수개월 또는 수년 동안 위양성으로 나타날 수 있기 때문이다. 이와 같은 특징으로 재균치료 이후 검사방법으로는 일반적으로 권고되지 않는다. 즉, 재균치료 이후 항체가 사라지거나 역가가 의미 있게 감소하기까지 1년 이상의 기간이 소요될 수 있기 때문이다.^{1,2} 따라서 치료 이후의 검사 보다는 *H. pylori* 감염 여부를 판단하는 선별검사로 이용되고 있다.^{1,2}

중국에서 혈청검사는 유병률 조사와 같은 역학분석에서 주로 사용되며 재균치료 전, 후 검사로서 권고되지 않는다.³ 반면, 일

본에서는 혈청검사를 재균치료 전, 후의 검사로 모두 권고하고 있는데, 재균치료 이후 6~12개월 이후에 시행한 혈청 항체 역가가 진단 당시 보다 50% 이상 감소하였을 때 재균 성공으로 간주하고 있다.

2. 침습적 검사방법

1) 급속요소분해효소검사(rapid urease test)

우리나라에서는 CLO test, ultrarapid urease test, urease reagent strip test 등이 사용되고 있다. 급속요소분해효소검사는 생검된 위조직을 요소 기질에 넣어 *H. pylori*가 분비하는 요소분해효소에 의해 만들어지는 암모니아에 의해 pH가 상승하는 것을 색조 변화로 알아보는 검사로, 검사의 민감도는 약 85~98%, 특이도는 약 90% 이상으로, 민감도와 특이도가 모두 높⁵ 내시경검사가 가능한 의료가관에서 *H. pylori* 감염의 진단에 있어 가장 많이 시행되는 검사이다. 이는 내시경을 시행하면서 *H. pylori*의 감염을 알아볼 수 있는 간편하며 빠르고 정확한 침습적 검사이다. *H. pylori* 초진단 및 재균치료 이후 추적검사로 모두 권고되는 검사방법이나, 위축성 위염 및 장상피 화생과 같이 위점막에 *H. pylori*가 균일하게 분포하고 있지 않는 경우에는 위음성 가능성이 있기 때문에 가능하면 위축성 위염이나 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하는 것을 권장한다.^{1,2} 또한 재균치료 후에는 박멸 여부와 관계없이 *H. pylori* 집락의 감소와 불균등 분포 등에 의한 위음성의 가능성이 있기 때문에 진단율을 높이기 위해 전정부와 체부에서 각각 조직을 채취하는 것을 권고한다.^{1,2} 중국 및 일본 또한 초진단 및 재균 확인을 위한 검사로 사용된다.³

요소호기검사와 대변항원검사와 마찬가지로 검사 직전 최소 2주 동안 항생제 또는 양성자펌프억제제를 중단하는 것이 진단의 정확도를 높일 수 있다.

2) 조직검사

조직검사는 *H. pylori* 감염의 진단 외에도 위점막의 염증 정도, 위축성 위염이나 장상피 화생 등의 추가적 병리 정보를 얻을 수 있다. *H. pylori* 진단을 위해 H&E 염색법, Gram 염색법, Giemsa 염색법, Warthin-Starry silver 염색법, Periodic Acid-Schiff 염색법, Genta 염색법 등이 있는데 H&E 염색에 Giemsa 등의 특수 염색법을 병행하는 경우 특이도를 90~100%까지 높일 수 있어 다른 특수 염색 방법의 병용을 권고하고 있다. 특히 위축성 위염이나 장상피 화생이 있는 경우는 급속요소분해효소검사보다는 Giemsa 염색법 또는 Warthin-Starry silver 염색법이 위음성 가능성이 적다.^{6,7} 전정부에서 2표본 이상, 체부에서 2표본 이상의 조직을 채취하는 것이 바람직하나 조직검사 개수를 되도록 줄여야 하는 경우에는 가능한 한 위축성 위염 및 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취

할 것을 권장한다.^{1,2} 따라서 체부에서 조직검사를 하는 것이 위 축성 위염이나 장상피 화생이 흔한 전정부에 비해 진단율이 같거나 높은 경향을 보인다.⁸ 중국 가이드라인은 조직검사에서 *H. pylori*가 관찰되지 않더라도 장상피 화생이 있으면서 활동성 염증이 관찰되는 경우 *H. pylori* 감염을 강하게 시사한다고 명시하고 있다.³

H. pylori 제균치료 후에는 박멸 여부와 관계없이 균 집락의 감소와 불균등 분포로 전정부와 체부에서 각각 2표본 이상 조직을 채취하여 Giemsa 염색법 등의 특수 염색법을 병용하는 것이 바람직하여 이를 추천하고 있다.^{1,2}

3) 배양검사

위생검을 통해 얻은 조직을 배지에 도말하여 배양하면 3~5 일 후에 균이 자라는 균락을 관찰할 수 있다. *H. pylori*는 위를 벗어난 환경에 약하므로 가능하면 얻어진 위조직을 바로 배양 배지에 넣어야 한다. 배양검사는 특이도가 높은 검사지만 균이 자라는 균락의 관찰에 많은 시간이 소요되며, 배양 가능한 기술과 장비가 필요하고 균주의 채취, 운반, 보관 및 배양 기술에 따라 민감도에 많은 차이를 보여 일반적으로 이용되는 진단방법은 아니다. 그러나 항생제 감수성을 평가할 수 있어서 *H. pylori* 제균치료를 실패한 경우에는 균 배양을 통해 항생제 내성검사를 시행하여 일차 제균 요법 혹은 삼차 제균 요법을 시행할 수 있다.⁹⁻¹¹ 그러나 검사방법이 복잡하고 시간이 걸리므로 배양검사를 초진단 검사 중 하나로 권고하는 일본과 중국과는 달리 우리나라 임상지침에서는 일차 진단 목적으로 권고하지 않는다.¹⁻³

4) 종합효소 연쇄반응 검사(PCR assay)

PCR 검사는 표적이 되는 DNA를 증폭시켜 검출의 민감도를 극대화시킬 수 있는 방법으로 *H. pylori*의 여러 유전자를 표적으로 하여 위조직에서의 균 존재를 확인하는 방법이다. 여러 표적 서열을 비교하였을 때 *glmM* (*UrecC*) 유전자가 다른 유전자에 비해 우월한 결과를 보여주었다.¹² 검체로는 위조직 뿐 아니라 대변, 치석, 타액에서도 검사가 가능하다.^{13,14} 10~100개의 균만 존재하여도 양성으로 검출될 수 있기 때문에 적은 양의 세균 존재를 확인하고자 할 때 유용할 수 있다. 그러나 PCR 검사는 임상에서 *H. pylori*를 진단하기 위해 사용되기 보다는 분자 역학(molecular epidemiology), DNA 유전자 지문법(fingerprinting)을 통한 균주의 동일성 또는 *cagA*, *vacA*, *iceA* 등의 독성인자의 진단, 23SrRNA, *gyrA*, *pbp1A* 등의 약제내성과 관련된 *H. pylori* 유전자변이 같은 영역에서 주로 이용되고 있다.^{15,16}

결 론

H. pylori 진단을 위한 검사방법은 검사 목적에 따라 비침습

적 방법과 침습적 방법 중 적절히 선택하여 시행될 수 있다. 하지만 위축성 위염과 장상피 화생이 동반된 경우 또는 제균치료 후 제균 여부 확인을 위한 경우에는 위음성 결과를 줄이기 위해 임상지침 준수를 기초로 한 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
2. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1371-1386.
3. Lee SY. Current progress toward eradicating *Helicobacter pylori* in East Asian countries: differences in the 2013 revised guidelines between China, Japan, and South Korea. World J Gastroenterol 2014;20:1493-1502.
4. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:1921-1930.
5. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:299-313.
6. Yoo JY, Kim N, Park YS, et al. Detection rate of *Helicobacter pylori* against a background of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. J Clin Gastroenterol 2007;41:751-755.
7. Shin CM, Kim N, Lee HS, et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. Helicobacter 2009;14:512-519.
8. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, et al. Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:469-474.
9. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. Int J Antimicrob Agents 2006;28:6-13.
10. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. J Antimicrob Chemother 2005;56:965-967.
11. Kim JG, Kim BJ. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* Infection. Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2011;11:13-20.
12. Lu JJ, Perng CL, Shyu RY, et al. Comparison of five PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA in gastric tissues. J Clin Microbiol 1999;37:772-774.
13. Gramley WA, Asghar A, Frierson HF Jr, Powell SM. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in fecal samples from infected individuals. J Clin Microbiol 1999;37:2236-2240.

14. Song Q, Haller B, Schmid RM, Adler G, Bode G. *Helicobacter pylori* in dental plaque: a comparison of different PCR primer sets. Dig Dis Sci 1999;44:479-484.
15. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
16. Choi KD, Kim N, Lee DH, et al. Analysis of the 3' variable region of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* isolated in Koreans. Dig Dis Sci 2007;52:960-966.