

소아 *Helicobacter pylori* 위염에서 균 박멸과 관련된 위염의 내시경 및 조직학적 변화에 대한 연구

서울대학교병원 소아과학교실, ¹병리학교실

장 주 영 · 김 한 성¹ · 서 정 기

Evaluation of Endoscopic and Histological Change of Gastritis Related to *Helicobacter pylori* Eradication in Children

Ju Young Chang, M.D., Han Seong Kim, M.D.¹ and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics and ¹Department of Pathology,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aims of this study are to investigate the effect of the eradication of *H. pylori* on histological change of gastric mucosa in children with *H. pylori* gastritis and to determine whether the histological grading by the Sydney system is valuable in predicting the effect of treatment.

Methods: 1) Histological scores by the Sydney system and the endoscopic characteristics were assessed before and at least four weeks after anti-*H. pylori* therapy in 42 children with *H. pylori* gastritis. 2) In 32 children treated with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin (OAC), pretreatment histological scores and endoscopic findings were compared between the eradicated and the noneradicated to evaluate their predictive value for the successful eradication.

Results: 1) In the eradicated (27 cases), nodular gastritis significantly decreased from 89% to 63% ($p < 0.05$). There was an significant improvement in the mean activity score from 2.06 before treatment to 0.24 after treatment ($p < 0.01$). The mean inflammatory score also improved from 2.61 before treatment to 1.89 after treatment ($p < 0.05$). Lymphoid follicles significantly decreased from 48% to 15% ($p < 0.05$). Epithelial damage improved in all 4 cases. But in the noneradicated (15 cases), there was no significant change in the frequency of nodular gastritis, the mean activity score, the mean inflammatory score and the frequency of the lymphoid follicles. 2) In 32 children treated with OAC, there was a tendency that the higher was the pretreatment score of the bacterial density, the lower was the eradication rate of *H. pylori* ($p=0.072$).

Conclusion: The loss of the polymorphonuclear cell infiltration is the most prominent histological change after successful eradication. There may be negative correlation of the grade of the bacterial

접수 : 2001년 2월 23일, 승인 : 2001년 2월 26일

책임저자 : 서정기, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대병원 소아과

Tel: 02-760-3570, Fax: 02-743-3455

density with the success rate of the anti-*H. pylori* therapy. (J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 4: 18~27)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Histology, Updated Sydney system, Children

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 만성 활동성 위염의 원인균으로 십이지장과 위궤양의 발생 및 재발과 밀접한 관계가 있고 또한 최근에는 위암의 중요한 발암원으로 주목되는 세균이다¹⁾. 성인에서는 이 균이 일으키는 위염의 특징에 대한 많은 보고들이 있었으며^{2~5)}, 시드니 위염 분류법⁶⁾이 도입된 이후에는 이에 근거한 내시경 및 조직학적 소견의 기술로 위염의 진단 및 병인론과 관련된 여러 연구가 활발히 진행되고 있다^{7~11)}. 그러나 소아에서는 시드니 위염 분류법을 이용한 연구가 매우 드물다. 소아의 *H. pylori* 위염의 내시경 및 조직 소견에 대해서는 성인과 차이가 있다는 소수의 보고들이 있으나^{12~15)} 확립되어 있지는 않으며¹⁶⁾, 특히 치료 후의 내시경 및 조직학적 변화에 대한 체계적인 연구는 국내에서나 외국에서도 거의 없는 실정이다.

최근에 이 균에 의한 감염의 진단에 요소 호기 검사나 혈청 검사 등의 비침습적인 검사 방법들이 도입되었으나 복통 등의 증상이 심한 경우는 초기 진단에 현재까지도 내시경적 생검을 바탕으로 한 검사에 의존하고 있다. 조직에서 직접 균과 위염의 소견을 관찰하는 검사 방법은 감염 여부뿐만이 아니라 심한 정도와 형태를 볼 수 있다는 장점이 있다. 이러한 소아 만성위염의 치료 전 내시경 및 조직학적 소견의 차이가 치료 후 균 박멸 효과에 영향을 미치는지에 대해서 평가해 보는 것은 중요한 의의가 있다고 할 수 있으나 이에 대한 연구 또한 매우 드물다.

따라서 본 연구에서는 만성 복통으로 내원하여

내시경 검사 후 *H. pylori* 만성 위염으로 진단받은 소아들을 대상으로 치료 전후의 내시경 및 조직 소견을 최근의 시드니 위염 분류법을 이용해서 비교 분석하여 균 박멸에 따른 변화를 관찰하였고, 이 분류법을 이용한 세분화된 진단이 치료반응을 예측하는 데 이용될 수 있는가를 살펴봄으로써 소아 *H. pylori* 만성 위염의 진단 및 치료에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 6월부터 1999년 5월까지 3년 동안 서울대 어린이 병원 소아 내시경실에 복통으로 내원하여 치료 전후에 모두 내시경적 생검을 받은 소아들 중 이전에 균 박멸 치료를 받은 적이 없었던 42명을 대상으로 하였다. 내시경으로 진단받기 전 2주 이내에 항생제를 복용하였거나 균 박멸 치료약을 잘 복용하지 않았던 소아들은 대상에서 제외되었다. 균 양성 기준은 조직 검사에서 *H. pylori*가 관찰되면서 urease 검사가 양성인 경우로 하였다. 균 박멸 치료로는 amoxicillin, metronidazole, bismuth 또는 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin (OAC)의 세 약제를 사용하여 치료하였다. 치료 후 균 박멸은 위 점막 조직을 염색하였을 때 균이 관찰되지 않고, urease 검사 및 배양 검사가 모두 음성인 경우로 정의하였다. 치료 후 27명에서는 균이 박멸되었고, 15명에서는 균이 남아 있어 치료 실패로 간주하고 후자를 대조군으로 하여 균 박멸 전후의 내시경 및 조직학적 소견의 변화를 비교하였다. 또한 내시경 소견 및 최근의 시드니 위염분류법에 의한 조직학적 지표들이 균 박멸에 영향을

미치는가를 보기 위해서 이들 중 OAC 세 약제로 치료받은 32명의 소아들만을 대상으로 균이 성공적으로 박멸된 군과 균 박멸에 실패한 군으로 나누어 각 지표들에 대하여 비교하였다.

2. 방법

복통은 적어도 1개월 이상이었던 소아들로서 복통을 설명할 만한 다른 원인이 밝혀진 경우는 제외하였다. 내시경 검사에서는 육안적으로 특징적인 결절 형태를 관찰하였고 점막의 발적이나 미란 외에 궤양이나 다른 기질적 병변이 있었던 소아들은 제외하였다.

*H. pylori*의 존재는 위전정부에서 점막 조직의 urease 검사, *H. pylori*에 대한 특수 염색(Giemsa 염색이나 Warthin-Starry 은염색) 및 배양 검사로 진단하였다. 내시경으로 위 유문부를 중심으로 하여 2~5 cm 이내의 위전정부에서 점막조직 3편을 생검하여 첫번째 생검조직은 urease검사에 사용하였는데 검사용 CLO Kit를 실온상태에서 생검조직을 넣고 24시간까지 관찰하여 색이 노란색에서 진홍색으로 변하면 양성으로 정의하였다. 두번째 생검조직은 균배양검사에 사용하였는데, 균배양을 위한 배지로는 brain heart infusion에 egg yolk emulsion을 첨가한 agar를 이용하였고, Campylobacter pack에서 배양하였다. 세번째 생검조직은 *H. pylori*를 관찰하기 위해 Giemsa 염색 또는 Warthin-Starry 은염색을 시행하였고 Hematoxylin & Eosin 염색표본으로 조직학적 변화를 관찰하였다.

Hematoxylin & Eosin 염색 표본에서 최근의 시드니 위염분류법의 조직학적 분류(Table 1)에 따라 균밀도, 중성 다핵구와 단핵구의 침윤정도, 고유선 위축, 장상피화생의 정도를 visual analog scale¹⁷⁾ 이용하여 null (0), mild (2), moderate (3), marked (3)의 등급으로 구분하였으며 점막상피 손상과 림프여포는 존재 유무를 관찰하였다. 모든 병리조직 검사는 내시경 검사 결과를 모르는 한 명의 병리의가 2회 판독한 것을 종합하였다.

치료 종료 후 4주에서 8주 사이에 내시경 검사 및 조직 검사를 처음과 동일한 방법으로 시행하였

고 이 때 치료약의 순응도와 증상의 호전여부를 문진하고 약을 제대로 복용하지 않은 소아들은 제외하였다. 대상환자 42명 중 이 기간에 OAC로 치료 받고 전후 조직 생검을 받은 소아들은 모두 37명이었으나 2명은 약을 잘 먹지 않았고, 2명은 조직이 분실되었으며 1명은 균이 Giemsa 염색표본에서 음성으로 나와 제외되어 치료 전 조직조건이 균 박멸에 미치는 영향은 32명만을 대상으로 분석하였다.

3. 통계 분석

자료의 통계분석은 비모수 검정법으로 Spearman's rank correlation과 Wilcoxon rank sum test, Wilcoxon signed rank test, Fisher's exact test 및 Ridit 분석을 시행하였고 유의 수준은 95% ($p < 0.05$)로 하였다.

결 과

1. 치료 전후의 내시경 및 조직학적 소견의 변화

1) 연령 및 성별분포: 총 대상환자 42명의 평균 연령은 11세였고, 연령 분포는 3세에서 14.5세였다. 균박멸에 성공한 소아들과 균박멸에 실패한 소아들의 평균 연령은 11세로 동일하였다. 성별은 균이 박멸된 환자들의 경우 남아가 14명, 여아가 13명이었고 균박멸에 실패한 경우 남아가 6명, 여아가 9명으로 전체 성별비는 1 : 1.1이었다.

2) 치료 전의 내시경 및 조직 소견의 특징: 내시경상 결절성 위염은 38명(91%)에서 관찰되었다. 균밀도와 중성 다핵구의 침윤 정도는 2등급이 각각 26명(62%), 34명(81%)로 가장 많았으나 만성 염증세포의 침윤 정도는 3등급이 31명(74%)으로 가장 많았다. 고유선 위축이나 장상피화생은 전례에서 관찰할 수 없었다. 림프 여포는 20명(48%)에서 발견되었고 4명(10%)에서 뚜렷한 상피세포의 손상이 관찰되었다(Table 1, 2).

균밀도와 중성 다핵구의 침윤($r=0.35$, $p=0.017$), 균밀도와 만성 염증세포 침윤($r=0.4$, $p=0.006$) 사이에는 유의한 상호 연관성이 관찰되었다. 림프여포는 주로 등급 3의 만성염증 세포의 침윤이 있는

경우 관찰되었고, 상피 세포 손상은 등급 3의 만성 염증세포 침윤이 있는 경우에서만 발견되었으나 림프 여포와 만성 염증의 심한 정도, 상피 세포 손상과 만성 염증의 심한 정도 사이에 통계적으로 유의한 관련성은 없었다.

3) 치료 후의 내시경 및 조직학적 소견의 변화: 균 박멸에 성공한 27명과 균박멸에 실패한 15명 소아들을 대상으로 치료 전후 위점막의 내시경 및 조직학적 소견의 변화 정도를 비교하였다. 내시경 소견상 결절성 위염은 균박멸에 성공한 군에서는 치료 전 24명(89%)에서 치료 후 16명(63%)으로 감소하였고 균박멸에 실패한 군에서는 치료 전 14명(93%)에서 치료 후에 12명(86%)에서 보여 균이

박멸된 경우 결절성 위염소견이 유의하게 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 1).

조직학적 소견은 균이 박멸된 군에서는 정의상 균밀도의 평균 등급은 1.75에서 0으로, 중성 다핵구의 침윤정도는 평균 2.06에서 0.24로 현저하게 감소하였으나($p < 0.01$) 균박멸에 실패한 군에서는 평균 등급이 균밀도는 1.86에서 1.33으로, 중성 다핵구 침윤은 2.16에서 1.72로 의미 있는 감소를 보이지 않았다. 만성 염증세포의 침윤정도는 균이 박멸된 군에서는 평균 2.61에서 1.89로 의미 있게 감소하였고($p < 0.05$) 균박멸에 실패한 군에서는 평균 2.63에서 2.5로 의미 있는 감소를 보이지 않았다

Table 1. The Updated Sydney System: Histological Arm

Variables	
Graded variables	<i>H. pylori</i> density (0, 1, 2, 3)
	PMN* activity (0, 1, 2, 3)
	Chronic inflammation (0, 1, 2, 3)
	Gland atrophy (0, 1, 2, 3)
	Intestinal metaplasia (0, 1, 2, 3)
Nongraded variables	Lymphoid follicles
	Epithelial damage

PMN*: polymorphonuclear leukocyte

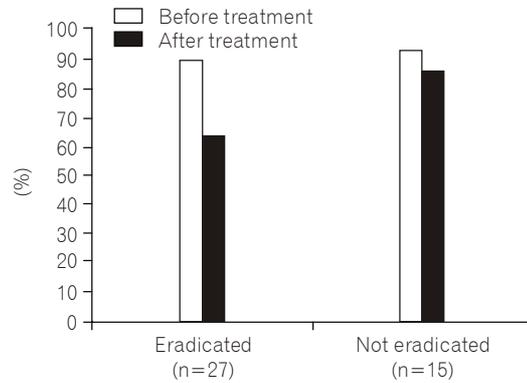


Fig. 1. The change in the percentage of nodular gastritis after anti-*H. pylori* treatment.

Table 2. The Number of the Patients in Each Grade of Histological Variables in 42 Children with *H. pylori* Gastritis

Variables	No. of children in each grade				
	0	1	2	3	
Graded variables	<i>H. pylori</i> density	0	9	26	7
	PMN* activity	0	1	34	7
	Chronic inflammation	0	0	11	31
	Gland atrophy	42	0	0	0
	Intestinal metaplasia	42	0	0	0
Nongraded variables	Lymphoid follicles	22	20		
	Epithelial damage	38	4		

PMN*: polymorphonuclear leukocyte

(Fig. 2, 3). 림프 여포는 균이 박멸된 군에서는 치료 전 13명(48%)에서 치료 후 4명(15%)으로 감소하여 균박멸에 실패한 군이 치료 전 7명(47%), 치료 후 9명(60%)에서 발견된 것에 비해 의미 있게 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 4). 점막 상피손상은 치료 전 균이 박멸된 군에서 2례, 균박멸에 실패한 군에서 2례 발견되었고 치료 결과에 관계없이 치료 후에는 모든 예에서 발견되지 않았다.

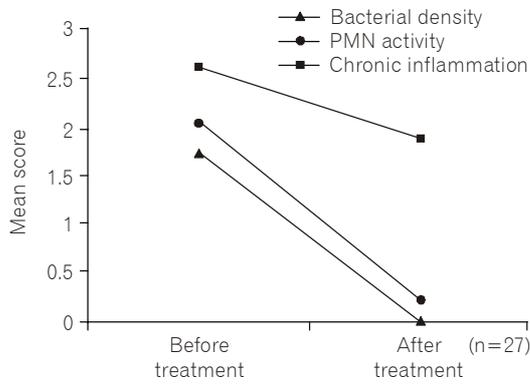


Fig. 2. The histological change after *H. pylori* eradication: graded variables. Eradication of *H. pylori* resulted in a marked improvement of the mean activity score. The mean inflammatory score was also significantly decreased ($p < 0.05$).

2. 균 박멸 예측 인자로서의 내시경적, 조직학적 지표

OAC 약제로 1주간 박멸 요법을 받은 소아들 32명중 18명에서 균이 박멸되어 총 56.3%의 균박멸률을 보였다. 균이 성공적으로 박멸된 소아들의 평균 연령은 10.3세, 균 박멸에 실패한 소아들의 평균 연령은 11.3세였으며 성별은 남녀비가 균이 박멸된 경우 1 : 1, 균 박멸에 실패한 경우는 1 : 1.3으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 이들 두 군에 대하여 치료 전 내시경상 결절성 위염의 빈도,

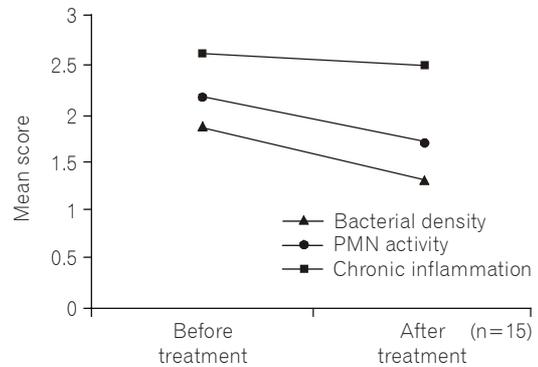


Fig. 3. The histological change after failure of *H. pylori* eradication: graded variables. No significant modification of the mean scores was observed ($p > 0.05$).

Table 3. Comparison of Clinical, Endoscopic and Pathologic Findings before Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin Treatment between the Eradicated and the Noneradicated

	Eradicated (n=18)	Not eradicated (n=14)	p value
Age (year)	10.3	11.3	not significant
Sex(male/female)	9/9	6/8	not significant
Nodular gastritis (%)	94 (17/18)	93 (13/14)	not significant
Bacterial density (No.) (Grade 1/2/3)	7/10/1	2/9/3	p=0.072
PMN* activity (No.) (Grade 1/2/3)	1/14/3	0/11/3	not significant
Chronic IFM† (No.) (Grade 1/2/3)	0/6/12	0/4/10	not significant
Lymphoid follicle (%)	50 (9/18)	50 (7/14)	not significant
Epithelial damage (%)	11 (2/18)	7 (1/14)	not significant

PMN*: polymorphonuclear leukocyte; IFM† : inflammation.

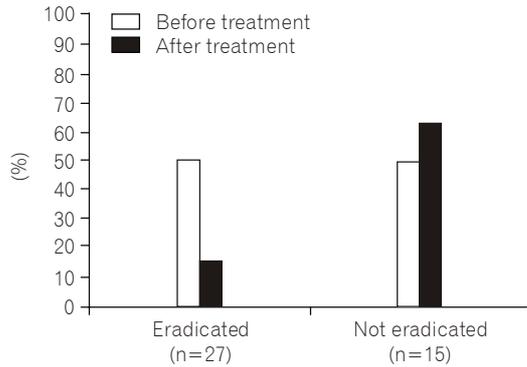


Fig. 4. The change of percentage of lymphoid follicles after anti-*H. pylori* treatment. The percentage of lymphoid follicles was significant decreased after bacterial eradication ($p < 0.05$).

조직 소견상의 중성 다핵구 침윤정도, 만성 염증 침윤정도, 림프 여포 및 상피손상의 빈도를 비교하였을 때 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 그러나 균밀도의 등급은 균 박멸에 실패한 군에서 유의하지는 않았으나 더 높은 경향이 있었고, 균밀도의 세 등급에 대하여 균박멸률을 비교하였을 때 1등급부터 3등급 순으로 박멸률이 각각 78% (7/9), 53% (10/19), 25% (1/3)로 균밀도가 증가할수록 균박멸률이 감소하는 경향을 보였다($p=0.072$)(Fig. 5).

고 찰

Warren과 Marshall에 의해 *H. pylori*가 호중구의 침윤이 있는 활동성 위염을 일으킨다고 보고된 이후¹⁸⁾ 많은 연구들에 의해서 *H. pylori* 위염의 조직학적 특징이 밝혀져 왔고 현재도 위염의 진행과 위암과의 관계, 위암으로의 변환과 관련된 병변들의 균 박멸 후의 가역성 등에 대한 연구가 진행되고 있다^{7,11)}. *H. pylori* 감염이 유소아기에 시작되는 것을 고려할 때 소아에서는 위염의 초기소견을 관찰할 수 있는 장점이 있으며 위염의 시간에 따른 변화나 위축성 위염 등 전암 병변으로의 진행시기에 대한 연구에도 중요한 대상이 될 수 있다. 그러나, 소아에서는 내시경 시술이 어렵고, 다수의 생검 조직을 얻는 데 제한이 있으며 선진국에서는

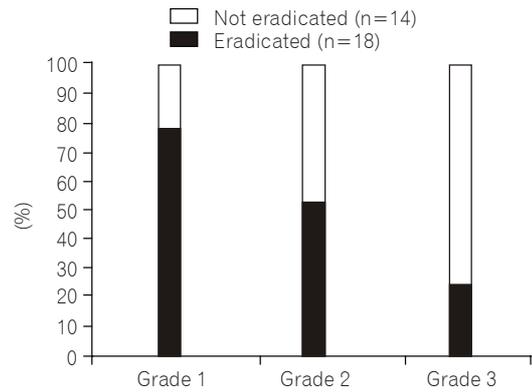


Fig. 5. Eradication rates in each grade of bacterial density before omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment. There was a tendency that the higher the grade of the bacterial density, the lower the eradication rate of *H. pylori* ($p=0.072$).

H. pylori 감염의 유병률이 낮은 이유 등으로 소아에서의 연구는 매우 드문 실정이다.

성인에서는 시드니 위염분류법을 이용한 조직학적 분석이 많은 연구들을 통해 *H. pylori* 위염의 분류에 객관적이고 재현성이 있는 것으로 알려져 있으나¹⁷⁾ 소아에서는 이를 이용한 연구가 매우 드물다. 시드니 위염분류법은 1990년 세계 소화기 학회에서 위염의 분류법으로 처음 제창된 것으로 위염의 원인과 형태 그리고 위내의 분포를 고려하여 내시경 소견과 조직학적 소견을 모두 반영한 분류법이다. 최근의 시드니 위염분류법은 4년 후인 1994년에 시드니 위염분류법의 한계점을 보완하고 위염의 용어를 통일하기 위해 다시 구축된 것으로 전반적인 원칙과 등급은 원래의 시드니 위염분류법과 같으나, 등급을 나눌 때 재현성을 더 높이기 위해 visual analog scale을 참조하도록 하였다¹⁷⁾. 소아에서 이 분류법의 유용성을 밝히고 성인의 위염과의 차이를 비교하려면 이를 적용한 연구가 많이 필요할 것으로 생각된다.

시드니 위염분류법의 요소 중의 하나인 감염의 위내 분포에 대해서 소아에서의 자세한 참고 문헌은 발견할 수 없었으나 소아의 *H. pylori* 감염은 성인과 마찬가지로 위 전정부에서 시작되고 이곳에

서 가장 심하다고 여겨지고 있다¹⁹⁾. 또한 *H. pylori* 감염을 진단하기 위한 위점막 조직 생검은 위전정부의 조직을 얻으면 대부분에서 감염여부와 염증소견, 림프여포 등의 조직소견을 충분히 볼 수 있는 것으로 알려져 있다^{19,20)}. 그리고 염증의 정도는 전정부 내에서는 대체로 미만성이며²⁾, 성인에서와는 달리 위축성 위염 소견이나 장상피화생이 드물기 때문에^{12,14)} 전정부 내에서 sampling error의 차이는 적을 것으로 생각된다. 본 논문에서는 최근의 시드니 분류법에서 제안한 대로 부위별로 5개의 생검 조직을 얻어 국소 해부학적인 진단을 내리지는 않았으나, 위 전정부에서 세 군데 이상 조직검사한 후 두 군데 이상의 조직이 균 양성인 경우 그 중 한 군데의 생검조직을 이용하여 최근의 시드니 위염분류법의 조직학적 분류를 적용하였다.

소아의 *H. pylori* 위염의 치료 전 조직소견에 대해서는 확립되어 있지는 않으나 일부의 보고에서 중성 다핵구의 침윤이 어른에서 비하여 덜하고, 상대적으로 만성 염증세포인 림프구, 형질세포들이 주로 침윤된다고 하였다^{13,21,22)}. 또 림프여포가 성인에 비해서 소아에서 더 많이 보이며²⁰⁾, 림프여포가 보이는 경우 위염의 활성도가 더 높다고 하였다. 본 연구에서도 균밀도는 주로 1등급이나 2등급인 경우가 대부분으로 3등급은 매우 드물었고 중성 다핵구의 침윤도 균밀도와 마찬가지로 1등급이나 2등급인 경우가 다수였다. 이에 비해 만성 염증은 상대적으로 3등급인 경우가 가장 많아서 만성 염증세포의 침윤이 소아에서 주된 소견이라는 보고와 일치하였다. 균밀도는 중성 백혈구의 침윤과 가장 좋은 상관관계를 보였고, 만성 염증소견도 균밀도의 등급과 좋은 상관관계를 보였다. 점막손상은 모두 심한 만성 염증세포 침윤이 있는 경우에 관찰되었고 림프 여포도 등급 3의 만성 염증 시에 주로 관찰되어 점막 손상이나 림프 여포가 염증의 심한 정도와 관련이 있을 수 있음을 시사하였으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

성인에서는 고유선 위축이나 장상피화생이 관찰되는 경우가 많고 특히 나이가 증가함에 따라 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있는데, 이 두 병변

은 모두 균이 박멸된 후에도 존재하는 비가역적인 전암병변으로 생각되고 있다^{23,24)}. 본 연구에서는 전 예에서 고유선의 위축이나 장상피화생을 발견할 수 없었고 이는 소아에서 이들 소견이 드물다는 다른 보고들과 일치하는 소견이었다^{14,25)}.

박멸후의 변화에 대한 성인에서의 보고를 보면 급성 염증소견은 수주 이내에 호전되지만 만성 염증의 소견은 1년 후까지도 지속되며 특히 염증이 심한 경우는 반영구적으로 염증이 지속될 수 있음을 시사하는 보고도 있었다²⁶⁾. 본 연구의 결과에 의하면 소아에서의 결절성 위염이나 조직학적 소견들의 대부분이 균 박멸 후 4주 정도의 빠른 시기에도 호전을 보이는 것으로 나타났다. 특히 이 시기에는 중성 다핵구의 침윤이 현저하게 감소하여 성공적인 균박멸의 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각되었다. Michael 등¹⁷⁾은 중성다핵구 안의 단백 분해효소와 반응성 산소로 인하여 중성다핵구의 밀도는 조직 손상과 밀접한 관계가 있고, 따라서 중성다핵구의 침윤도와 점막손상은 같은 경향을 보인다고 하였다. 본 조사에서도 점막의 손상은 치료 후에는 1례에서도 관찰되지 않아 중성 다핵구의 침윤이 현저하게 감소되는 것과 같은 변화로 생각되었고, 이는 균 수의 감소만으로도 점막의 손상이 어느 정도 회복될 수 있음을 시사한다고 볼 수 있으나 점막 손상의 양성률이 매우 낮아서 의미 있는 결론을 내릴 수는 없었다. 만성 염증의 변화는 훨씬 느린 것으로 보고되지만 본 논문에서의 결과를 보면 균 박멸에 실패한 경우와는 달리 균 박멸 후 4주 후에 의미 있는 감소를 보였다.

결절성 위염과 림프 여포는 소아 연령군에서 흔히 관찰되는 것으로 보고되어 있으나 성인에서도 빈도는 떨어지지만 관찰되는 소견으로 알려져 있다²⁰⁾. 결절성 위염이 생기는 기전에 대해서는 아직 확실치 않으나 림프 결절들이 결절 모양을 형성하거나 염증반응에 의해 정상적인 위점막이 과장되게 보이는 현상이라고 생각되고 있다^{16,27)}. 보고자마다 차이가 있으나 빈도는 대개 50%에서 100%까지 보고되고 있다²⁸⁻³⁰⁾. 본 연구에서는 위염 소아들만을 대상으로 하여 90%라는 높은 빈도에서 발

견되었으며, 치료 후에는 의미 있게 감소하여 이 병변이 *H. pylori*와 관련이 있다는 사실을 뒷받침하였다. 림프 여포와 결절성 위염의 관계에 대하여 이 등¹²⁾의 논문을 보면 통계적으로 유의한 관련성이 관찰되었다. 본 논문에서는 결절성 위염의 빈도가 매우 높아 의미 있는 관련성을 보기 어려웠으나 균 박멸 후 4주 이후에 균 박멸에 실패한 경우와는 달리 유의한 감소를 보여 결절성 위염이나 만성 염증 세포 침윤과 마찬가지로 가역적이며 비교적 서서히 호전되는 조직학적 지표로 생각된다.

소아의 *H. pylori* 감염의 치료에 대해서는 아직 정해진 원칙이 없는 실정이다. 그러나 보통 등으로 일상 생활에 지장을 받는 환아들이 *H. pylori* 위염이 있고 복통을 설명할 만한 다른 원인이 발견되지 않는 경우에는 *H. pylori* 감염이 시간에 따라 심해지고 저절로 호전되는 일이 드물다는 점을 고려한다면 비가역적인 병변이 생기기 전에 치료를 하여 균을 박멸해 주는 것이 도움이 될 수 있을 것이다³¹⁾. 만성 재발성 복통과 *H. pylori*의 관련성에 대해서는 확실한 관계성이 증명되지 않았으나 서 등³²⁾에 의하면 균 박멸 치료를 하면 복통이 약 80%에서 호전되는 것으로 보고되었다.

소아에서는 성인과 마찬가지로 두 약제 혹은 세 약제 복합요법이 시도되었고 비교적 좋은 성적을 보이는 보고들도 있었다^{33,34)}. 본 연구에서는 주로 OAC 1주 요법을 받은 환아들이 대다수였으나 성인에 비하여 낮은 치료성적을 보였다. 균 박멸률에 영향을 주는 대표적인 인자로는 환자의 치료 순응도와 균의 항생제 감수성을 들 수 있다. 이외에 성인을 대상으로 요소 호기검사 등을 이용한 연구에서 균 수가 균박멸의 성공률과 관계가 있다는 보고가 있었고³⁵⁾, 성인의 십이지장 궤양을 대상으로 한 보고에서도 균밀도의 등급이 균 수를 반영할 수 있고 균밀도가 높을수록 박멸 효과가 떨어진다고 하였다³⁶⁾. 소아에서는 참고 문헌을 찾을 수 없었는데 이는 소아에서는 조직을 얻기 힘들고 비침습적인 검사인 요소호기 검사가 성인에서는 비교적 균밀도를 반영할 수 있는 반정량적인 것임에 비해 소아에서는 다양한 위배출 시간과 몸무게와

연령에 따른 차이 등으로 정량적인 의의를 들 수 없는 점등을 들 수 있다. 항생제 감수성은 주로 clarithromycin이 문제가 될 수 있는데 최근에 성인에서 20%까지 내성률이 보고되었다³⁷⁾. Clarithromycin은 소아에서는 호흡기 감염 등에 비교적 광범위하게 사용되는 항생제로 내성률이 더 높을 것으로 추정되고 있어 본 연구의 소아들에서 낮은 균박멸률을 보인 중요한 이유중의 하나로 생각된다. 연구 결과 균 밀도의 등급이 증가할수록 균박멸률은 유의하게 감소하였으며 박멸이 성공한 군과 실패한 군을 비교하였을 때 실패한 군에서 평균 균밀도가 유의하지는 않았으나 더 높은 경향이 있었다. 즉, 드물지만 균밀도가 3등급으로 높은 경우는 균박멸이 실패할 가능성이 균밀도가 낮은 경우에 비하여 높기 때문에 처음부터 더 강력한 복합요법을 쓰거나 치료를 더 오래하거나 고용량을 시도해 보는 것이 도움이 되리라 생각된다.

결론적으로 소아 *H. pylori* 감염은 단핵구와 중성다핵구의 침윤, 림프여포의 존재, 점막손상 등의 조직학적 특성과 결절성 위염 등의 육안적 내시경 소견의 특성을 보였으며, 균이 성공적으로 박멸되는 경우에는 중성다핵구의 침윤과 점막손상이 치료 후 매우 빠르게 감소되는 것으로 보인다. 만성 염증세포의 침윤, 림프결절 및 내시경상의 결절성 위염도 유의하게 감소한다. 치료 전의 대부분의 조직학적 등급이나 결절성 위염의 소견은 치료 성공을 예측하는 데는 유의한 중요성이 없었으나 균밀도는 높을수록 균박멸 성공률이 낮은 경향을 보였다.

요 약

목적: 소아 *H. pylori* 위염에서 균 박멸 후의 조직학적 변화에 대한 연구는 거의 없는 실정이며 치료전의 조직소견과 균 박멸과의 관련성 또한 잘 밝혀져 있지 않다. 이에 저자들은 *H. pylori* 위염 소아들을 대상으로 치료 전후의 내시경 및 조직소견을 분석하여 균 박멸로 초래되는 위염의 내시경적, 조직학적 변화 및 균 박멸의 성공에 영향을 주는 치료 전 조직소견들을 알아보려고 하였다.

방 법: 95년 6월부터 99년 5월까지 만성 복통으로 내원하여 치료 전후 내시경 생검을 시행받은 소아들 중 조직 검사상 균이 관찰되면서 urease 검사가 양성인 만성위염 소아 42명을 대상으로 하였다. 박멸요법 후 4주 이후에 추적 내시경 검사를 시행하여 위 두 가지 검사 및 배양 검사가 모두 음성인 경우를 균 박멸로 판정하였고, 조직 소견상 위전정부의 균밀도 및 염증 소견들을 최근의 시드니 위염분류법에 따라 0, 1, 2, 3으로 등급화하여 분석하였다. 또한 OAC로 치료받은 32명의 소아들을 박멸에 성공한 군과 실패한 군으로 나누어 각각의 경우 시드니 위염분류법에 따른 치료 전 조직 소견에 차이가 있는지를 분석하였다.

결 과:

1) 균이 박멸된 소아들(27례)의 경우 결절성 위염은 치료 전 89%에서 치료 후 63%로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 조직 소견상 호중구 침윤등급은 평균 2.06에서 0.24로 현저하게 감소하였고($p < 0.01$), 만성염증세포 침윤등급은 평균 2.61에서 1.89로 유의하게 감소하였으나($p < 0.05$) 완전히 호전된 예는 없었다. 림프여포는 48%에서 15%로 유의하게 감소하였고($p < 0.05$), 점막 상피손상은 치료 후 모두 소실되었다. 균박멸에 실패한 소아들(15례)의 경우는 치료 전후 결절성 위염의 빈도, 조직 소견상 호중구 및 만성염증세포 침윤등급, 림프여포의 빈도에 유의한 변화가 없었다.

2) OAC 세 약제 치료 후 성공적으로 균이 박멸된 소아들(18례)과 균 박멸에 실패한 소아들(14례)의 치료전 내시경 소견과 조직소견을 비교하였을 때 결절성 위염의 빈도, 호중구 및 만성 염증세포 침윤등급, 림프 여포 및 상피손상의 빈도에 모두 유의한 차이가 없었으나, 균밀도는 균박멸에 실패한 소아들에서 더 높은 경향을 보였다($p=0.072$).

결 론: 소아 *H. pylori* 위염에서 균박멸 치료 4주 이후 호중구 침윤은 현저한 감소를 보이며, 만성염증세포 침윤정도, 림프여포와 내시경상 결절성 위염도 의미 있는 호전을 보인다. 시드니 위염분류법에 따른 치료 전의 조직학적인 등급 중 균밀도는 높을수록 균박멸이 낮은 경향이 있어서 치료의 성공

여부를 예측하는 데 이용될 수 있는 가능성이 있다.

참 고 문 헌

- 1) NIH Consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. J Am Med Assoc 1994; 272:65-9.
- 2) Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. Gastroenterology 1992;102(5):1575-82.
- 3) Douglas OF, Emma EF, Marcia C, James G, David CM. Histological predictors of active *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci 1996;41(5):937-43.
- 4) Wyatt JI. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. Histopathology 1995;26:1-15.
- 5) Zaitoun AM. Histological study of chronic gastritis from the United Arab emigrates using the Sydney system of classification. J Clin Pathol 1994;47:810-5.
- 6) Ashley BP. The Sydney system: histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:209-22.
- 7) Yoshimura T, Shimoyama T, Tanaka M, Sasaki Y, Fukuda S, Munakata A. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. J Clin Pathol 2000;53(7):532-6.
- 8) Geoffrey MF, Warren JR, Mark EG, Digby JC, Barry JM, Brendan JC. Long-term follow-up of gastric histology after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol 1996;11:670-3.
- 9) Napoli AD, Petrino R, Boero M, Bellis D. Quantitative assessment of histological changes in chronic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1992;45:796-8.
- 10) Borody TJ, Andrews P, Jankiewicz E, Ferch N, Carroll M. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1993;88(8):1266-8.
- 11) Zeibib F, Lenk C, Sawan B, Cayla R, Broutet N, Carles B, et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(7):719-25.
- 12) 이희수, 김한성, 서정기. Updated Sydney system을 이

- 용한 소아 *Helicobacter pylori* 위염의 조직학적 분석. 대한소화기학회지 2000;36(1):10-9.
- 13) Ashhom M, Ruska T, Karikoski R, Valipaka J, Maki M. Gastric mucosal cell densities in *Helicobacter pylori*-positive and -negative dyspeptic children and healthy controls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18(2):146-51.
 - 14) Dulciene MMQ, Gifone AR, Edilberto NM, Anfrisina STC, Alfredo AB, Celso AO, et al. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12(2):178-81.
 - 15) Hassall E, James ED. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. Dig Dis Sci 1991;36(4):417-23.
 - 16) Robert HR. Pathobiology of *Helicobacter pylori* infection in children. Can J Gastroenterol 1999;13(7):599-603.
 - 17) Michael FD, Robert MG, John HY, Pelayo C. Classification and grading of Gastritis; the Updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996;20(10):1161-81.
 - 18) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;1:1273.
 - 19) Robert MG, David YG. Comparison of biopsy site for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. Gastrointest Endosc 1994;40(3):342-5.
 - 20) Zaitoun AM. The prevalence of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 1995;48:325-9.
 - 21) Mitchell HM, Bohane TD, Tobiasf V, Bullpitt, Daskalopoulos G, Carrick J, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16(2):120-5.
 - 22) Mahony MJ, Wyatt JJ, Littlewood JM. Management and response to treatment of *H. pylori* gastritis. Arch Dis Child 1992;67:940-3.
 - 23) Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJ, Marshall BJ, Collins BJ. Long-term follow up of gastric histology after *H. pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol 1996;11(7):670-3.
 - 24) Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *H. pylori* infection: Frequency, distribution and response to triple therapy. Hum Pathol 1993;24:577-83.
 - 25) Meining A, Behrens R, Lehn N, Bayerdorffer E, Stolte M. Different expression of *Helicobacter pylori* gastritis in children: evidence for specific pediatric disease? Helicobacter 1996;1:92-7.
 - 26) Dixon MF. Histological responses to *Helicobacter pylori* infection: gastritis, atrophy and preneoplasia. Baillieres Clin Gastroenterol 1995;9(3):467-86.
 - 27) Giacomo CD, Fiocca R, Villani L, Lisato L, Licardi G, Diegoli N, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serologic, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11(3):310-6.
 - 28) 서정기, 지계근, 김의중. 만성 반복성 복통증 환자에서의 내시경 소견 및 *H. pylori* 위염. 소아과 1992;35(12):1643-56.
 - 29) Lamireau T, Rigot A, Megraud F, de Mascarel A. *Helicobacter pylori* gastritis in children. Arch Pediatr 1995;2:310-6.
 - 30) Sbeih F, Abdullah A, Sullivan S, Merrenkov Z. Antral nodularity, gastric lymphoid hyperplasia, and *Helicobacter pylori* in adults. J Clin Gastroenterol 1996;22:227-30.
 - 31) Patrice SGZ, Laurent M, Pascal V, Husson MO, Derambure NW, Delassalle EM, et al. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: A two-year follow-up study. Pediatrics 1999;104(2):216-21.
 - 32) Seo. *H. pylori* infection in children: Current management. The proceeding of the 2nd APSPGN Teaching Workshop 1998;22-8.
 - 33) 배선환, 고재성, 서정기. 소아 *Helicobacter pylori* 감염에 대한 두약제와 세약제 치료 효과의 비교. 소아과 1998;41(3):323-30.
 - 34) Kato S, Takeyama J, Ebina K, Naganuma H. Omeprazole-based dual and triple regimens for *H. pylori* eradication in children. Pediatrics 1997;100(1):E3.
 - 35) Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, Santo M, Hallak A, Bujanover Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. Gut 1995;36:845-7.
 - 36) Sheu BS, Yang HB, Su JJ, Shiesh SC, Chi CH, Lin XZ. Bacterial density of *Helicobacter pylori* predicts the success of triple therapy in bleeding duodenal ulcer. Gastrointest Endosc 1996;44(6):683-8.
 - 37) 노임환. *H. pylori*의 Clarithromycin에 대한 내성. 제 6차 대한 *H. pylori* 연구회 학술대회 1999;29-42.