

Helicobacter pylori 감염과 Interleukin 1β 유전자의 다형성에 따른 위암 발생 위험도

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 외과학교실

박상협 · 송교영 · 김진조 · 진형민 · 김 욱 · 박조현 · 박승만 · 임근우 · 박우배 · 김승남 · 전해명

Risk of the Gastric Cancer Associated with the Interleukin 1β Gene Polymorphism and Helicobacter pylori

Sang Hyub Park, M.D., Kyo Young Song, M.D., Jin Jo Kim, M.D., Hyung Min Jin, M.D., Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Seung Man Park, M.D., Keun Woo Lim, M.D., Woo Bae Park, M.D., Seung Nam Kim, M.D. and Hae Myung Jeon, M.D

Departments of Surgery, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: According to the recent studies, it is shown that the polymorphism of Interleukin 1β gene is associated with the incidence of gastric cancer caused by the *Helicobacter pylori* infection. Interleukin 1β is a cytokine markedly inhibiting gastric acid secretion. Interleukin 1β production associated with *Helicobacter pylori* gastric infection may exacerbate mucosal damage including chronic gastritis and atrophic gastritis, may induce eventual neoplasia. Among these Interleukin 1β gene polymorphisms, polymorphisms at -31 portion and -511 portion may associated with these processes, eventually increase the risk of gastric cancer. We investigated the risk of gastric cancer according to the *Helicobacter pylori* infection and genetic polymorphism of Interleukin 1β in gastric cancer patients.

Materials and Methods: 176 individuals with gastric cancer and 40 healthy controls were analyzed. Each group was divided into two groups whether they infected with *Helicobacter pylori* or not. DNA was extracted from the peripheral blood in all groups. The PCR-RFLP method was used for *Helicobacter pylori* (이하 *H. pylori*)는 1983년, Warren과

Investigating the distribution of genotype of C/C, C/T, T/T at -31 portion and -511 portion.

Results: T/T genotype at -511 portion was 19.3% in gastric cancer cases and 10% in controls, which was statistically significant. ($P=0.0432$) The risk of gastric cancer was increased 4.86 (1.26~18.77) in group which had T/T genotype. In gastric cancer cases, C/C genotype at 31 portion was 27.6% in group with *Helicobacter pylori* infection and 12.8% in group without infection, which was statistically significant. ($P=0.0047$) The risk of gastric cancer was increased 4.82 (1.81~12.81) in group which had C/C genotype.

Conclusion: T genotype at -511 portion among the Interleukin 1β genetic polymorphisms may be the risk factor of gastric cancer. And, with *Helicobacter pylori* infection, C genotype at -31 portion may be the risk factor of gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:149-155)

Key Words: Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, Interleukin 1β, Polymorphism

중심 단어: 위암, *Helicobacter pylori*, Interleukin 1β, 다형성

서 론

Marshall에 의해 *Campylobacter pyloridis*라는 이름으로 처음 보고 된 이래로(1) 수많은 연구와 조사를 통해 위암을 포함한 다양한 위 결막 질환의 원인이 된다는 것이 밝혀졌으며, 서양에서는 대략 50%, 우리나라에서는 80% 정도의 인구가 감염되어 있는 것으로 알려져 있다.(2,3) 환경과 식습관이 서구화되었음에도 불구하고 우리나라의 위암 발생이 줄어들지 않는 원인이 *H. pylori*의 높은 감염률 때문이라는 설명이 매우 설득력 있다.

그러나 *H. pylori* 감염이 모든 사람에게 위암을 일으키는 것은 아니며 위, 십이지장 궤양과 위축성 위염과 같은 서로 다른 기전에 의해 발생하는 위 결막 질환의 공통된 원인이

책임저자 : 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62
여의도성모병원 외과, 150-713
Tel: 02-3779-2020, Fax: 02-786-0802
E-mail: hmjcon@catholic.ac.kr

접수일 : 2004년 6월 9일, 게재승인일 : 2004년 6월 17일
본 논문은 가톨릭의과대학 부속 성모병원 임상과학 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

되고 있다. 이러한 사실로 미루어 각 개인의 다른 유전적 배경이 *H. pylori* 감염에 대한 민감성을 결정하며, 따라서 서로 다른 기전의 질환을 유발하게 된다는 것을 예측해 볼 수 있다.

최근 *H. pylori*에 의한 저위산증과 위점막 위축에 Interleukin 1 β (이하 IL-1 β)가 관여하며 이를 생성하는 IL-1 β 유전자 다형성이 위암과 밀접한 관련이 있다고 보고되고 있다.(4,5) 이런 IL-1 β 의 여러 유전자 다형성 중 2번 염색체의 장완에 염기 서열 -31부위와 -511부위, +3954부위에 존재하는 다형성이 IL-1 β 의 발현에 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌다. 특히 -31부위의 C 대립 형질과 -511부위의 T 대립 형질은 동일한 효과를 나타내며 이것이 IL-1 β 발현에 중요한 역할을 하고 위암 발병에 위험 인자가 된다고 한다.(6) 하지만 일본인을 대상으로 한 연구에서 IL-1 β 유전자 다형성과 위암 발병과의 뚜렷한 연관성이 보이지 않았다고 하였으며,(6,7) 국내에서도 IL-1 β 다형성이 위암 발병과 관련이 없다는 보고가 있었다.(8)

이에 저자는 위암 환자들을 대상으로 IL-1 β 유전자의 다형성을 조사하여 *H. pylori* 감염과 IL-1 β 유전자 다형성의 위암 발병 관련성을 확인하고 그 위험도는 얼마나 되는지 밝히고자 하였다.

방 법

1) 대상

2002년 1월 1일부터 2002년 12월 31일까지 가톨릭대학교 성모병원 외과에서 위암으로 수술받은 198명의 환자를 대상으로 실험을 시행하였다. 수술 전 항암 요법을 시행한 경우, 다른 부위 악성 종양이 확인된 경우, 조직학적 진단에서 위선암이 아닌 경우, *H. pylori* 감염 여부가 확인되지 않은 경우, 실험에서 오류가 나타난 경우를 제외한 176명을 실험군으로 하였다. 이들을 다시 *H. pylori* 감염 여부에 따라 감염군 98명(55.7%)과 비감염군 78명(44.3%)으로 나누었다. 남자는 122명(69.3%), 여자는 54명(30.7%)이었으며 평균 연령은 59.57±25.43세였다. AJCC(American Joint Committee on Cancer, 6th edition)에 의한 병기로 분류하면 I기 73명(41.5%), II기 26명(14.8%), IIIa기 22명(12.5%), IIIb기 21명(11.9%), IV기 34명(19.3%)이었다. 대조군은 실험에 동의한 건강한 정상 성인 40명으로 하였고 *H. pylori* 감염 여부에 따라 감염군 20명과 비감염군 20명으로 나누었다.

2) *H. pylori* 감염 확인

*H. pylori*의 감염 여부는 실험군과 대조군 모두 가톨릭대학교 성모병원 내시경실에서 수술 전 위내시경으로 얻은 조직을 은 염색법(Warthin-Starry silver stain)을 통하여 확인하였다.

3) DNA 추출

실험군과 대조군 모두 말초 혈액을 채취하여 헤파린으로 처리한 시험관에 보관하였고 이를 실온에서 30분 동안 2,000 RPM으로 원심 분리하여 상층액을 버리고 임파구를 분리하여 Genomic DNA를 추출하였다.

4) IL-1 β 유전자 다형성의 조사

IL-1 β 유전자의 다형성 중에서 -31부위와 -511부위를 중합효소 연쇄반응으로 증폭한 후 -31부위는 AluI (Takara, Tokyo, Japan), -511부위는 AvaI (Takara, Tokyo, Japan) 제한 효소로 잘라내어 전기영동을 통하여 제한 분절 길이 (Restriction fragment length polymorphism)를 조사하였다. 이때 사용된 시발체(Primer)의 염기 서열은 -31부위는 5'-ATG AACCAGAGAATTATCTCA-3'과 5'-CCTCTCTGTCTCTTTCTTTCT-3'이며 -511부위는 5'-CATTTTAGGCAGAGCTCA TCT-3'과 5'-GAATTCAAATCCTTAGAAGGGTGA-3'였다. 중합효소연쇄반응은 DNA 10 μ l, AluI, AvaI 시발체 각각 20 pmol, dNTP 8 μ l, Buffer (10X PCR Buffer) 10 μ l, Taq polymerase (Takara Taq, Tokyo, Japan) 0.5 μ l, 멸균 증류수를 포함해 총 100 μ l가 되도록 하였다. 혼합액을 94°C에서 10분 동안 변성시킨 후 94°C에서 30초간 반응을 5회 시행하였다. 65°C, 30초간(annealing), 72°C, 30초간(extension) 반응시켰다. 94°C에서 30초간 반응을 30회 시행하고 65°C, 30초간, 72°C, 30초간 각각 반응 후에 마지막으로 94°C에서 30초간 반응을 5회 시행한 후 65°C, 30초간, 72°C, 30초간 각각 반응시켰다. 반응물을 3% 아가로스 겔에 전기영동을 시행하여 확인한 후 사진으로 촬영하여 판독하였다(Fig. 1).

5) 통계학적 분석

측정 결과는 각 군별로 개체수와 분포 비율을 표시하였고, 이들 분포의 유의성을 비교하기 위하여 카이제곱 검정법과 Fisher의 검정법(Fisher's exact test)을 이용하였고, 통계학적 유의 수준은 P<0.05를 의미있는 것으로 하였으며, 오즈비(Odds ratio)와 신뢰 구간을 구하였다. 통계를 위하여 SAS program (The SAS system for windows, Version 8.1)을 이용하였으며 통계학적 검정은 가톨릭대학교 통계학 교실에 의뢰하였다.

결 과

1) 위암 환자와 정상인의 비교

실험군 176명과 대조군 40명을 *H. pylori* 감염 여부에 상관없이 비교한 결과 -31부위에서 C/C, C/T, T/T 유전자형의 분포에는 의미있는 차이가 없었고, 오즈비도 T/T형을 1로 보았을 때 C/T형이 0.75 (0.30~1.88), C/C형이 0.74 (0.25~2.18)로 의미가 없었다. C 유전자형인 C/C, C/T형과 T/T형의

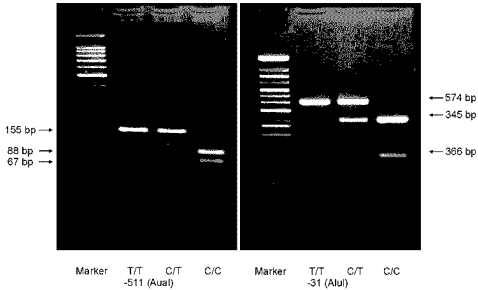


Fig. 1. Gel showing the genotypes of the IL-1β polymorphism.

Table 1. Comparison of the genotype frequencies at the IL-1β polymorphism between the cancer group and the control group

Locus	Type (N=176)	Cancer (N=40)	Control	P value	OR* (95% CL†)
	T/T	39 (22.2%)	7 (17.5%)	0.8093	1.00
	C/T	100 (56.8%)	24 (60.0%)		0.75 (0.30~1.88)
	C/C	37 (21.0%)	9 (22.5%)		0.74 (0.25~2.18)
-31	T/T	39 (22.2%)	7 (17.5%)	0.5159	1.00
	C/C, C/T	137 (77.8%)	33 (82.5%)		0.75 (0.31~1.81)
	C allele	174 (49.4%)	42 (52.5%)	0.6203	
	T allele	178 (50.6%)	38 (47.5%)		
	C/C	14 (8.0%)	8 (20.0%)	0.0432	1.00
	C/T	128 (72.7%)	28 (70.0%)		2.61 (1.00~6.82)
	T/T	34 (19.3%)	4 (10.0%)		4.86 (1.26~18.77)
-511	C/C	14 (8.0%)	8 (20.0%)	0.0381	1.00
	C/T, T/T	162 (92.0%)	32 (80.0%)		2.89 (1.12~7.46)
	C allele	156 (44.3%)	44 (55.0%)	0.0837	
T allele	196 (55.7%)	36 (45.0%)			

*OR = Odds ratio; †CL = Confidence limits.

분포에 의미있는 차이는 없었으며, 오즈비도 C/C, C/T가 0.75 (0.31~1.81)로 의미가 없었다. C 대립 형질과 T 대립 형질의 개수에도 차이가 없었다. 반면에 -511부위에서는 실험군과 대조군이 C/C형은 각각 8.0%, 20.0%, C/T형은 72.7%, 70.0%, T/T형은 19.3%, 10.0%로 대조군에 비해 실험

군에서 T/T형의 빈도가 의미있게 높았다(P=0.0432). 오즈비는 C/C형을 1로 보았을 때 C/T형이 2.61 (1.00~6.82), T/T형이 4.86 (1.26~18.77)로 높았다. T 유전자형인 C/T, T/T형이 각각 92.0%, 80.0%, C/C형이 8.0%, 20.0%로 실험군에서 T 유전자형의 빈도가 높았다(P=0.0381). 오즈비 또한 C/T, T/T

Table 2. Comparison of the genotype frequencies at the IL-1 β polymorphism between the *H. pylori* infection group and non-infection group, in the gastric cancer patients.

Locus	Type	HP (+) (N=78)	HP (-) (N=98)	P value	OR* (95% CL [†])
-31	T/T	14 (14.3%)	25 (32.1%)	0.0047	1.00
	C/T	57 (58.2%)	43 (55.1%)		2.37 (1.10~5.09)
	C/C	27 (27.5%)	10 (12.8%)		4.82 (1.81~12.81)
	T/T	14 (14.3%)	25 (32.1%)	0.0048	1.00
	C/C, C/T	84 (85.7%)	53 (67.9%)		2.83 (1.35~5.92)
	C allele	111 (56.6%)	63 (40.4%)	0.0025	
	T allele	85 (43.4%)	93 (59.6%)		
-511	C/C	10 (10.2%)	4 (5.1%)	0.1033	1.00
	C/T	74 (75.5%)	54 (69.2%)		0.55 (0.16~1.84)
	T/T	14 (14.3%)	20 (25.7%)		0.28 (0.07~1.07)
	C/C	10 (10.2%)	4 (5.1%)	0.2164	1.00
	C/T, T/T	88 (89.8%)	74 (94.9%)		0.48 (0.14~1.58)
	C allele	94 (48.0%)	62 (39.7%)	0.1232	
	T allele	102 (52.0%)	94 (60.3%)		

*OR = odds ratio; [†]CL = confidence limits.

형이 2.89 (1.12~7.46)로 의미있게 높았다. 하지만 C, T 대립 형질의 개수에서는 의미있는 차이를 보이지는 않았다. 따라서 위암 환자들은 정상인에 비해 IL-1 β 유전자형의 -31 부위 다형성 분포는 차이가 없는데 비해 -511부위에서는 T 유전자형이 많은 것을 확인할 수 있었고, 그 위험도는 C/C형에 비해 C/T형이 2.61, T/T형이 4.86이었으며 T 유전자형 전체는 2.89로 감수성이 높았다(Table 1).

2) *H. pylori* 감염 여부에 따른 비교

위암 환자들을 *H. pylori* 감염 여부에 따라 감염군과 비감염군으로 나누어 비교해 본 결과 -31부위에서는 C/C형이 비감염군의 12.8%에 비해 감염군에서 27.5%로 많았고 (P=0.0047), 오즈비는 T/T형을 1로 보았을 때 C/T형이 2.37 (1.10~5.09), C/C형이 4.82 (1.81~12.81)로 높았다. C 유전자형인 C/C, C/T형은 비감염군의 67.9%에 비해 감염군에서 85.7%로 많았으며(P=0.0048), 오즈비는 C/C, C/T형이 2.83 (1.35~5.92)로 의미있게 높았다. 또한 C 대립 형질의 개수는 비감염군의 40.4%에 비해 감염군에서 56.6%로 많았다 (P=0.0025). -511부위에서는 C/C, C/T, T/T형의 분포에 차이를 보이지 않았고, C/T, T/T형과 C/C형의 비교에서도 차이가 없었다. C, T 대립 형질의 개수에도 차이가 없었다. 따라서 *H. pylori* 감염이 있는 위암 환자들은 비감염 환자에 비해 -31부위의 C 유전자형이 많은 것을 확인하였다 (Table 2). 정상 대조군을 *H. pylori* 감염군과 비감염군으로

Table 3. Comparison of the genotype frequencies at the IL-1 β polymorphism between the *H. pylori* infection group and non-infection group, in the control groups.

Genotype	Control HP (+) (N=20)	Control HP (-) (N=20)	
C/C	3 (15.0%)	6 (30.0%)	
C/T	14 (70.0%)	10 (50.0%)	
T/T	3 (15.0%)	4 (20.0%)	
-31	C/C, C/T	17 (85.0%)	16 (80.0%)
	T/T	3 (15.0%)	4 (20.0%)
	C allele	20 (50.0%)	22 (55.0%)
	T allele	20 (50.0%)	18 (45.0%)
-511	C/C	2 (10.0%)	6 (30.0%)
	C/T	17 (85.0%)	11 (55.0%)
	T/T	1 (5.0%)	3 (15.0%)
	C/C	2 (10.0%)	6 (30.0%)
	C/T, T/T	18 (90.0%)	14 (70.0%)
	C allele	21 (52.5%)	23 (57.5%)
	T allele	19 (47.5%)	17 (42.5%)

Table 4. Comparison of the all characters of the gastric cancer patients divided by the genotype of the IL-1 β polymorphism

		-31			-511				
		C/C (N=37)	C/T (N=100)	T/T (N=39)	P value	C/C (N=14)	C/T (N=128)	T/T (N=34)	P value
Age		59.89	58.59	61.77	0.4147	61.71	59.29	59.74	0.7952
Sex	M	25 (67.6%)	71 (71.0%)	26 (66.7%)	0.8542	10 (71.4%)	90 (70.3%)	22 (64.7%)	0.8070
	F	12 (32.4%)	29 (29.0%)	13 (33.3%)		4 (28.6%)	38 (29.7%)	13 (35.3%)	
D [‡]	W	8 (21.6%)	13 (13.0%)	5 (12.8%)	0.5606	3 (21.4%)	18 (14.1%)	5 (14.7%)	0.3695
	M	9 (24.3%)	27 (27.0%)	14 (35.9%)		5 (35.7%)	32 (25.0%)	13 (38.2%)	
	P	20 (54.1%)	60 (60.0%)	20 (51.3%)		6 (42.9%)	78 (60.9%)	16 (47.1%)	
Size		4.99	6.22	4.91	0.1620	6.06	5.95	4.48	0.2103
La [†]	I	17 (46.0%)	42 (42.0%)	14 (35.9%)	0.5587	8 (57.1%)	53 (41.4%)	12 (35.2%)	0.6803
	M	7 (18.9%)	25 (25.0%)	14 (35.9%)		2 (14.3%)	33 (25.8%)	11 (32.4%)	
	D	13 (35.1%)	33 (33.0%)	11 (28.2%)		4 (28.6%)	42 (32.8%)	11 (32.4%)	
LN [*]	P	19 (51.4%)	55 (55.0%)	18 (46.2%)	0.6389	7 (50.0%)	69 (53.9%)	16 (47.1%)	0.7648
	N	18 (48.6%)	45 (45.0%)	21 (53.8%)		7 (50.0%)	59 (46.1%)	18 (52.9%)	
V [§]	P	7 (18.9%)	21 (21.0%)	4 (10.3%)	0.3339	1 (7.1%)	27 (21.1%)	4 (11.8%)	0.2444
	N	30 (81.1%)	79 (79.0%)	35 (89.7%)		13 (92.9%)	101 (78.9%)	30 (88.2%)	
N [¶]	P	17 (45.9%)	60 (60.0%)	18 (46.2%)	0.1844	8 (57.1%)	72 (56.3%)	15 (44.1%)	0.4376
	N	20 (54.1%)	40 (40.0%)	21 (53.8%)		6 (42.9%)	56 (43.7%)	19 (55.9%)	
Lo	U	5 (13.5%)	16 (16.0%)	5 (12.8%)	0.9718	2 (14.3%)	17 (13.3%)	7 (20.6%)	0.4577
	M	13 (35.1%)	33 (33.0%)	12 (30.7%)		3 (21.4%)	47 (36.7%)	8 (23.5%)	
	L	19 (51.4%)	51 (51.0%)	22 (56.5%)		9 (64.3%)	64 (50.0%)	19 (55.9%)	

[‡] D = differentiation (Well, Moderate, Poor); [†] La = lauren's classification (Intestinal, Mixed, Diffuse); ^{*}LN = lymphatic invasion (Positive, Negative), [§]V = vein invasion (Positive, Negative); [¶]N = neurotic invasion (Positive, Negative), ^{||}Lo = location (Upper, Middle, Lower)

나누어 유전자 다형성의 분포를 비교한 결과 의미 있는 분포의 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

3) 유전자 형에 따른 위암 환자 비교

-31부위와 -511부위의 C/C, C/T, T/T 유전자형에 따라 위암 환자를 분류하고 나이와 성별, 암종의 크기, 조직학적 분화도, Lauren의 분류에 따른 조직학적 형태, 임파선, 정맥, 신경 침범 여부를 비교하였으나 모두 의미있는 차이를 보이지는 않았다. 특히 Lauren의 조직학적 분류에 따른 암종의 형태에 차이가 없었으며 암종의 위치를 상부, 중부, 하부로 나누어 비교하였지만 역시 의미있는 차이를 보이지 않았다. 따라서 각기 다른 IL-1 β 유전자 다형성을 가진 위암 환자들은 나이, 성별, 암종의 형태 및 Lauren의 조직학적 분류, 암종의 위치에는 차이가 없는 것으로 조사되었다(Table 4).

*H. pylori*는 1994년 세계 보건 기구에서 공식적으로 위암의 위험 인자로 인정되었지만 아직까지 *H. pylori* 감염이 위암을 포함한 다양한 위점막 질환을 일으키는 기전은 명확히 밝혀지지 않았다. 감염이 된 모든 환자에게서 위점막 질환이 나타나지 않고, 위, 십이지장 궤양과 같은 위산 증가에 의한 질환이나 위축성 위염, 위암처럼 위산 감소에 의해 일어나는 상반되는 기전을 보이는 질환들이 공통으로 *H. pylori* 감염에 의해 발생하는 것으로 보아 각 개인별 유전적 배경이 *H. pylori* 감염에 대한 감수성을 결정할 것이라는 것은 오래 전부터 예측되어져 왔다.

El-Omar는 2000년, Nature에 발표한 논문에서 IL-1 β 유전자의 다형성이 *H. pylori*에 의한 위암 발생과 관련이 있다고 처음으로 주장하였다.(4,5) 이는 위암 발생에 있어 *H. pylori*

의 역할을 병독소로만 설명하려 했던 이전의 연구 개념을 숙주의 유전적 성향에 의한 감수성을 입증하였다는 것에 큰 의미를 둘 수 있는 획기적인 개념이었다. Interleukin 1은 염증을 매개하는 중요한 사이토카인이며 이를 지시하는 유전자는 430 kilo base pair 크기로 2번 염색체 장완에 존재하는 IL-1A, IL-1B, IL-1RN의 세 가지 관련 유전자의 복합체이다. 이들이 각각 Interleukin 1 α , 1 β , 1ra 사이토카인의 발현을 지시하게 되는데 특히 IL-1 β 는 *H. pylori* 감염 시 염증 반응을 증폭시키며 위산 분비의 잠재적 억제 인자로 작용하여 Proton pump inhibitor의 100배, H2 blocker의 6,000배에 이르는 강력한 위산 분비 억제 효과를 낸다고 한다.(9,10) 감수성이 있는 개체가 *H. pylori* 감염이 되면 IL-1 β 가 발현이 되고 염증 반응이 일어나며 위산 분비 억제 효과에 의해 만성적인 저위산증이 나타나게 된다. 이러한 저위산증에 의해 *H. pylori*의 수는 감소하지만 오히려 염증 반응은 증폭이 되며 다른 세균에 의한 초감염을 유발할 수 있다. 결국 위벽의 벽세포는 파괴되고 저위산증은 심해지는 악순환이 일어나 만성 위염, 위축성 위염, 위점막 화생 등을 거쳐 악성 신생물의 위험성을 증가시키게 되는 것이다. IL-1 β 유전자는 전사 시작 부위부터 -31, -511, +3954 base pair 부위에 다형성을 보이며 IL-1 β 의 발현을 조절한다고 알려져 있다. 스코트랜드인과 폴란드인을 대상으로 한 El-Omar의 초기 연구에서는 -31부위의 T 유전자형과 -511부위의 C 유전자형이 IL-1 β 의 발현에 영향을 준다고 하였지만,(4,5) 이후의 연구에서 -31부위에서는 C 유전자형이, -511 부위에서는 T 유전자형이 위암의 발병과 연관되어 있음이 밝혀졌고 El-Omar도 인정하였다.(6)

이러한 상관 관계는 서구인들을 대상으로 한 여러 연구에서 입증되었으나,(11-13) 동양인을 대상으로 한 연구에서는 뚜렷한 상관 관계가 밝혀지지 않았으며,(6-8) 국내의 연구에서는 오히려 El-Omar의 초기 연구와 같이 -31부위의 T 유전자형이 관련 있다고 하였다.(14,15) 하지만 저자의 연구에서 -511부위에서는 T 유전자형이 위암 발병과 관련이 있으며 특히 T/T형일 경우 위암 발병 위험도가 증가함을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 다른 여러 논문의 결과와 일치하였다.(16,17)

또한 위암 환자들을 *H. pylori* 감염군과 비감염군으로 나누어 비교한 결과를 통해 *H. pylori* 감염이 있을 경우 -31부위의 C 유전자형이 위암 발병에 관련이 있으며 특히 C/T 유전자형보다는 C/C 유전자형이 더욱 위암 발병 위험도를 높인다는 것을 확인할 수 있었다. 대조군의 감염 여부에 따른 다형성 분포는 차이를 보이지 않았다. 물론 더욱 정확한 결과를 위해서는 *H. pylori* 감염 위암군과 비감염 대조군을 조사해야 했지만 대조군의 수가 적어 결과에 오류가 있을 수 있었다. 이렇게 위암 환자만으로 *H. pylori* 감염군과 비감염군으로 나누어 조사를 하는 것으로도 분석이 가능한 이유는 위암 발병의 원인이 다양하므로 *H. pylori* 비감염 위암

환자의 경우 적어도 위암 발병에 있어 *H. pylori*는 원인이 될 수 없기 때문이다. 즉 유전자 다형성은 *H. pylori*가 있어야 위암 발병의 원인이 되므로 다형성도 위암 발병의 원인에서 배제할 수 있다. 그러므로 *H. pylori*가 위암 발병의 중요한 원인이 될 수 있는 감염 위암군과 *H. pylori* 이외의 원인에 의해 발병한 비감염 위암군을 비교하는 것이다.

위암군과 정상군의 비교 결과는 -511부위의 T 유전자형과 위암과의 직접 관련성을 설명하는 것이며 비감염 위암군과 감염 위암군의 비교 결과에서는 -31부위의 C 유전자형과 *H. pylori*의 관련성을 입증하는 것이다.

그리고 위암 환자를 유전자 다형성에 따라 군을 나누어 나이, 성별, 암종의 분화도, 크기, Lauren의 분류에 따른 조직학적 형태, 임파선, 정맥, 신경 침범 여부, 암종의 위치를 분석하여 차이가 있는지를 조사하였다. 특히 저자가 관심 있게 조사한 것은 암종의 위치인데 이는 위의 각 부분에 따라 벽세포의 분포가 차이가 있으므로 암종이 발생한 위치가 IL-1 β 유전자 다형성의 발현에 의해 영향을 받을 것이라고 가정했기 때문이었다. 또한 Lauren의 조직학적 분류에 따라 미만형, 장형, 혼합형으로 분류하여 각 군을 비교하였는데 이는 Machado가 유전자 다형성이 장형 위암의 발병에만 관련이 있다고 보고한 내용을 확인하고자 실시한 것이다.(11) 하지만 실험 결과 -31부위와 -511부위에서 모두 뚜렷한 차이를 발견할 수 없었고, IL-1 β 유전자 다형성이 암종의 여러 다른 성향에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

이번 연구를 하며 부족했던 점은 정상 대조군을 확보하는 것이 어려워 정확한 비교가 쉽지 않았다. 이를 보완하기 위해 이 연구의 대조군과 다른 국내 논문들의 대조군을 비교하였고 다형성의 분포에 큰 차이가 없음을 확인하였다. *H. pylori* 감염을 확인하기 위하여 시행한 은 염색법의 정확도에 대해서는 이번 연구에서 위암 환자들의 감염률이 일부 환자들의 경우 55.7% 밖에 되지 않아 우리나라의 감염률을 80% 정도로 볼 때 위음성 환자들이 있었을 것으로 추측된다. 또한 일부 환자들의 경우 동시에 여러 조직에서 시행한 은 염색법에서도 일부 양성, 음성이 동시에 나온 경우가 있었다. 혈청학적 검사를 고려하였으나 1998년 *H. pylori* 연구회에서 시행한 조사에서 혈청학적 양성률은 46.6%로 보고되어 은 염색법에 비해 감수성이 저하될 것 같아 시행하지 않았다.(2) 실제 우리나라의 감염률이 떨어지고 있는 지에 대해서는 추후 많은 조사를 통하여 확인해야 할 것이다.

이 연구의 결과를 통해 IL-1 β 유전자 다형성은 분명히 위암 발병과 연관이 있으며 각 개인에 따른 *H. pylori*에 대한 감수성은 IL-1 β 유전자 다형성으로 설명할 수 있었다. 따라서 IL-1 β 유전자 다형성 조사를 통하여 각 개인별 위암 발병의 위험성을 예측해 볼 수 있을 것이다. 이후에 더 많은 환자와 정상인을 대상으로 한 연구를 통하여 이러한 사실이 뒷받침되고 새로운 사실을 밝혀는데 도움이 되고자 한다.

REFERENCES

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Lee DH. Current status and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *J Korean Gastroenterology Assoc* 2002;39:153-160.
3. Park IS, Lee YC, Park HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Yonsei Medical Journal* 2001;42:457-470.
4. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. IL-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
5. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. The role of IL-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402. Comment on: *Nature* 2001;412:99.
6. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the IL-1 β genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001;36:96-99.
7. Hamajima N, Matsuo K, Saito T, et al. IL 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. *Japanese J Cancer Res* 2001;92:383-389.
8. Lee JS, Kim GH, Heo J, et al. *Helicobacter pylori* cagA gene and host interleukin 1 Beta and Interleukin 1 receptor gene Polymorphisms in gastric carcinoma. *J Korean Gastroenterol Assoc* 2003;41:438-446.
9. Wallace JL, Cucala M, Mugridge K, Parente L. Secretagogue-specific effects of IL-1 on gastric acid secretion. *Am J Physiol* 1991;261:559-564.
10. Wolfe MM, Nompleggi DJ. Cytokine inhibition of gastric acid secretion - a little goes a long way. *Gastroenterology* 1992;102:2177-2178.
11. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. IL-1B and IL-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:823-829.
12. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and IL-1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J National Cancer Institute* 2002;94:1680-1687.
13. Roland R, Christian P, Bruno N, et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and IL-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *JID* 2003;188:272-281.
14. Lee JH, Youn YK, Choe KJ, et al. The roles of *Helicobacter pylori* infection and interleukin 1 β polymorphism in gastric cancer. *J Korean Surgery Assoc* 2002;62:209-217.
15. Park JY, Cho YG, Kim CJ, et al. Association of the interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist genetic polymorphism and Korean gastric cancer. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2002;2:163-167.
16. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al. Effect of IL-1 polymorphisms on gastric mucosal IL-1 β production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2002;123:1793-1803.
17. Zeng ZR, Hu PJ, Pang RP, Chen MH, Ng M, Sung JJ. Association of IL-1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut* 2003;52:1684-1689.