

헬리코박터 파일로리 감염의 역학과 병태생리

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김범진 · 김재규

Epidemiology and Pathophysiology of *Helicobacter Pylori* Infections in Korea

Beom Jin Kim and Jae Gyu Kim

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) commonly infects humans worldwide. However, only limited proportions of infected populations develop clinical manifestations ranging from asymptomatic gastritis to gastric cancer. A Korean nationwide survey revealed that the overall *H. pylori* seroprevalence was 66.9% in 1998, and significantly decreased in later years in all age groups to 59.6% in 2005 and 54.4% in 2011. In terms of geographical regions, the seroprevalence trended significantly downward in most areas over time, except in Kyungsang and Kangwon. The various outcomes of *H. pylori* infection are caused by imbalances between bacterial virulence factors, host factors including genetic diversity, and environmental influences. *H. pylori* infection triggers responses by almost all forms of innate and acquired immunity. In the present review, we describe the epidemiology and pathophysiology of *H. pylori* infection in Korea. A better understanding of the prevalence trend and the mechanisms of immune responses to *H. pylori* infection will allow public health authorities to develop novel therapeutic strategies. (Korean J Med 2015;89:133-141)

Keywords: *Helicobacter pylori*; Seroepidemiologic studies; Epidemiology; Virulence factors; Immunity

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 미세호기성 그람 음성 막대균으로 1983년 처음 위 점막에서 분리, 배양된 이후 만성 위염, 소화성궤양, 위 변연부 B세포 림프종, 그리고 위암의 원인인자로 규명되었다[1,2]. *H. pylori*는 전 세계 인구의 반수 이상이 감염되어 있으며, 한 번 감염되면 수년 또는 일생 동안 감염이 지속되고 자연 치유되는 일은 거의 없는 것으로 알려져 있다[3]. 선진국에서는 *H. pylori* 감염률이 낮은 반면 개발도상국이나 후진국에서는 높은 감염률을 나타낸다.

이런 감염률의 차이는 경제 수준이나 위생 및 환경 상태에 따라 좌우되는 것으로 알려져 있다[4,5]. 그동안 여러 후속 연구들을 통하여 *H. pylori* 감염의 역학적 특성과 병태생리, 그리고 진단과 치료방법 등에서 괄목할 만한 진전이 이루어졌다. 특히, 우리나라는 위암 발생률이 높고, 암으로 인한 사망 원인 중 위암이 으뜸을 차지하고 있어 *H. pylori*의 진단과 치료가 위암 예방차원에서 중요한 역할을 하고 있다. 본고에서는 *H. pylori*의 감염 역학에 대해 국내 연구결과들을 중심으로 살펴보고, *H. pylori* 감염이 소화성궤양 및 위암을 일으키는 병태생리에 대해 알아보려고 한다.

Correspondence to Jae Gyu Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-756, Korea
Tel: +82-2-6299-3147, Fax: +82-2-825-7571, E-mail: jgkimd@cau.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

H. pylori 감염의 역학

H. pylori의 감염빈도

*H. pylori*는 한 번 감염되면 수년 또는 평생 동안 감염이 지속되면서 만성위염, 소화성 궤양과 위암, 위 림프종을 일으키는 것으로 알려져 있다[3]. 그러나 *H. pylori*에 감염된 대부분의 환자에서는 임상증상이 없으므로 임상증상이 없는 성인에서 얼마나 감염되어 있는지가 중요하다. *H. pylori*의 감염률은 일반적으로 연령이 증가하면서 감염률도 증가한다. *H. pylori* 감염은 개발도상국에서는 주로 아동기에 발생하지만 선진국에서는 아동기의 감염은 적은 반면 성년기에도 감염이 꾸준히 발생한다[6,7]. 이와 같은 결과는 성장기의 사회경제 여건 및 교육 수준과 관계가 있을 것으로 생각된다[8-11]. 결과적으로 *H. pylori* 감염 유병률은 선진국일수록 낮고 개발도상국에서 높으며, 이 밖에도 연령과 지역적 분포, 그리고 종족 간에 차이를 보인다[12,13]. *H. pylori*는 인위적으로 제균치료를 하지 않는 한 대부분에서 평생동안 감염이 지속되므로 *H. pylori* 감염과 관련된 인자들을 분석하는 것은 공중보건학적인 측면에서 중요한 의미가 있다. 하지만 지난 30여 년간 *H. pylori*에 관한 역학 및 병인에 관한 연구에서는 많은 성과가 있었지만 감염 경로 및 예방 측면에서는 아직 명확히 밝혀진 바가 적은 편이다.

우리나라에서는 1998년 대한 *H. pylori* 연구회에서 최초로 전국 각 지역에서 무증상인 5,732명을 대상으로 혈청 검사를 시행하여 *H. pylori* 감염률을 조사하였다[12]. 그 결과 *H. pylori*에 대한 혈청학적 양성률은 46.6%였으며, 15세 이하의 소아

(2,338명)에서는 17.2%, 16세 이상의 성인(3,394명)에서는 66.9%를 나타냈다. 2005년 전국적으로 15,916명의 건강검진자를 대상으로 시행한 연구[14]에서는 16세 이상 제균치료의 과거력이 없는 무증상 성인의 *H. pylori* 혈청 유병률은 59.6%로 1998년에 비해 감소하였으며, 2011년 10,796명의 무증상 건강검진 수진자의 *H. pylori* 혈청 유병률은 54.4%로 1998년 및 2005년과 비교할 때 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$) [15]. 또한, 연령별 유병률 조사에서도 모든 연령에서 감염률이 감소하는 추세를 보였으며, 특히 40세 미만의 연령에서 큰 폭으로 감소하였다(Fig. 1). 이러한 감소 추세는 그동안 경제 수준이 향상되고 이에 따른 위생 상태가 호전되었기 때문으로 생각된다.

H. pylori의 감염경로

H. pylori 감염의 전파 경로에 대한 연구에는 몇 가지 문제점이 있는데 무엇보다 *H. pylori* 감염은 대부분 무증상이어서 초기 감염된 환자를 찾아내기가 어렵다는 것이다. 대부분의 감염은 아동기에 일어나지만, 소아는 성인보다 진단의 정확성이 떨어지기 때문에 아동기에서는 *H. pylori* 감염의 진단이 쉽지 않다. 또 다른 문제점은 다른 감염성 질환과 마찬가지로 *H. pylori*에 감염이 일어나기 위한 조건들, 즉 *H. pylori*에 노출되는 빈도와 감염 정도, 숙주의 저항성 및 *H. pylori*가 위에서 살아남아 증식하는 데 필요한 여러 가지 요소들이 명확히 규명이 되어 있지 않다. 그러나 현재까지 밝혀진 *H. pylori*의 감염 경로는 첫째, *H. pylori*가 사람에서 사람으로 전염되며, 둘째, 아동기에 주로 가족 내에서 감염이 일어난다는 사실은 잘 알려져 있다.

사람과 사람 사이에서 *H. pylori*가 전염되는 경로는 항문-구강 경로와 구강-구강 경로가 있다. 항문-구강 전염은 대변으로 배출된 *H. pylori*가 사람들의 직접적인 접촉이나 물 또는 음식물 같은 다른 매개체를 통하여 다른 사람의 위에 감염을 일으킨다[16-18]. 구강-구강 전염은 아이에게 미리 씹은 음식을 먹이는 동안 균이 전염될 수 있다는 것이다. 그러나 실제로 *H. pylori* 감염이 있는 사람의 침이나 치석에서 *H. pylori*가 검출되는 비율은 극히 낮아서 실제 감염빈도는 낮을 것으로 추정된다[19]. 흥미롭게도 *H. pylori* 감염이 구강에서 구강으로 전파된다면 내시경 검사를 통한 감염을 추측해 볼 수 있다. 내시경 기기에 의한 전파는 내시경 검사 후 불충분한 소독, 내시경 세척기의 오염 또는 내시경 기기의 복잡한 구조로 인하여 충분한 소독이 되지 않아 발생할 수 있지만 내시경 기기 소독 지침을 충실히 준수하면 *H. pylori*는 충분히 박

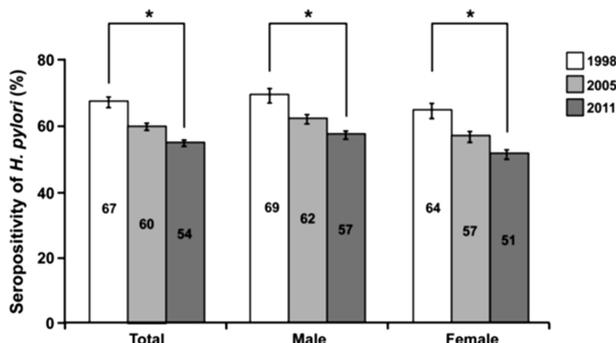


Figure 1. Trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence by age group in 1998, 2005, and 2011. The overall seroprevalence was 54.4% (95% CI: 53.5-55.4%) in 2011, reflecting a significant decrease from 66.9% (95% CI: 65.4-68.6%) in 1998 and 59.6% (95% CI: 58.5-60.7%) in 2005 ($p < 0.001$) (Lim et al., BMC Gastroenterol 2013 [15]).

떨할 수 있는 것으로 알려져 있다[20]. 한편, *H. pylori*에 감염된 사람은 감염되지 않은 사람에 비해 배우자나 자녀의 감염률이 높다는 점은 *H. pylori* 감염이 가족 내에서 이루어진다는 사실을 뒷받침하는 증거라고 할 수 있다[21,22].

***H. pylori* 감염에 영향을 미치는 인자**

소아기의 환경

H. pylori 감염은 아동기의 환경적인 요소, 즉 밀집된 거주 환경이나 인구 밀도와 관계가 있는 것으로 알려져 있다[9]. 아동기의 낮은 사회경제적 수준과 밀집된 거주 환경이 중요한 역할을 할 것으로 생각되며 선진국에서 연령별 감염률이 낮은 것은 아동기의 향상된 거주 환경의 반영이라고 볼 수 있다.

음주와 흡연

음주에 관하여 알코올 섭취와 *H. pylori* 감염과의 관계는 무관하다는 견해와 항세균 효과에 의해 *H. pylori* 감염에 대해 방어 역할을 한다는 보고도 있어 아직 명확하지 않다[23]. 흡연과 *H. pylori* 감염과의 관련성은 아직 논란이 있다[23].

비스테로이드성 소염제

비스테로이드성 소염제의 사용이 *H. pylori* 감염에 대한 감수성을 증가시키거나 점막 손상을 악화시키지 않는 것으로 알려져 있다[24]. 최근 장기간 비스테로이드성 소염제의 사용자에게 *H. pylori* 박멸 요법으로 궤양의 발생률을 낮춘다는 보고가 있다[25].

우리나라 *H. pylori* 감염의 연령별 특징

1998년 대한 *H. pylori* 연구회는 혈청학적 방법으로 전 연령층을 포함하는 전국 규모의 *H. pylori* 역학 연구를 수행하였다[12]. 그 결과 전체적으로는 연령이 증가함에 따라 *H. pylori*에 대한 항체 양성률이 증가하다가 40대 이후로는 감소하는 양상을 보였다. 출생 직후부터 6개월까지는 24.4%, 7-11개월 7.4%, 1-3세 6%, 4-6세 11.5%, 7-9세 12.7%, 10-12세 27.3%, 13-15세 31.1%, 16-19세 45.8%, 20대 54.3%, 30대 74%, 40대 78.5%, 50대 73.9%, 60대 71.7%, 70대 67%로 나타나 40대에서 78.5%로 가장 높은 양성률을 보였다. 출생 직후의 높은 양성률은 모체로부터 전달된 항체가 검출된 것으로 생각된다. 모체의 항체가 어느 시기까지 지속되는지는 확실히 밝혀지지 않았으나 일반적으로 출생 후 4개월간 지속되다가 그 이후에 감소하는 것으로 알려져 있다. 또 다른 특징은 *H. pylori* 감염이 연령에 따라 증가하여 40대에서 80% 가까이 높은 감염률을 보이다가 그 이후 점차 감소되는 현상이다. 이와 같이 감

염률이 감소하는 이유는 각 연령층에서 태어난 시기의 환경 변화에 의한 것이라기보다는 나이가 들어감에 따라 위 점막의 위축이 증가하여 *H. pylori*의 서식 환경의 변화를 초래하였기 때문으로 추정된다. 2005년의 국내 다기관 공동 연구[14]에서 연령별 *H. pylori*에 대한 혈청학적 양성률은 16-19세 12.5%, 20대 26.3%, 30대 49.4%, 40대 61.3%, 50대 65.6%, 60대 64.8%, 70대 59.7%였다. 이후 2011년 16세 이상의 무증상 수검자를 대상으로 한 다기관 공동 연구[15]에서도 연령별 *H. pylori*에 대한 혈청학적 양성률은 16-19세 11.8%, 20대 26.4%, 30대 42.1%, 40대 52.6%, 50대 61.4%, 60대 61.6%, 70대 58.6%였다. 1998년, 2005년, 2011년에서의 연령별, 성별 *H. pylori*에 대한 혈청학적 양성률을 비교해보면 birth cohort 효과를 감안하고서라도 전 연령층에서 모두 항체 양성률이 유의하게 감소하였다($p < 0.05$, Fig. 1).

우리나라의 *H. pylori* 감염의 지리적인 분포

1998년 대한 *H. pylori* 연구회가 시행한 전국적인 역학 연구[12]에서 지역에 따른 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 양성률은 서울 41.9%, 경기도 47.3%, 강원도 53.4%, 충청도 43.7%, 경상도 47.1%, 전라도 50.6%, 제주도 52.9%를 나타내 지역 간 감염률에 차이를 보였다. 감염률은 강원도, 제주도, 전라도 순으로 높았고 서울이 가장 낮았다. 2005년 시행된 국내 다기관 공동연구[14]에서 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 양성률은 서울 57.6%, 경기도 62.1%, 강원도 60.8%, 충청도 65.4%, 경상도 67.7%, 전라도 73.6%, 제주도 66.9%를 나타내어 지역 간 차이를 보였다. 2011년 시행된 국내 다기관 공동연구[15]에서도 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 양성률은 서울 50.0%, 경기도 60.4%, 강원도 53.4%, 충청도 55.4%, 경상도 65.1%, 전라도 66.2%, 제주도 58.9%를 나타내어 여전히 지역 간 차이를 나타냈다. 1998년, 2005년, 2011년 연구의 지역별 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 양성률은 경상도와 강원도를 제외하고 유의하게 감소하는 경향을 나타냈다(Fig. 2). *H. pylori*의 감염률은 사회경제 수준과 밀접한 관련이 있으므로 지역 간 차이는 서울 지역과 지방 간 사회경제적 여건의 차이 때문일 것으로 추측된다.

향후 우리나라의 *H. pylori* 감염률에 대한 변동 추이

최근 생활 환경, 즉 위생 상태의 개선으로 *H. pylori* 감염률이 감소하는 추세이다. 또한 *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양 및 위암 발생 등 소화기질환과의 관련성이 널리 알려지면서 보다 적극적인 제균치료를 하고 있는 실정이다. 이에

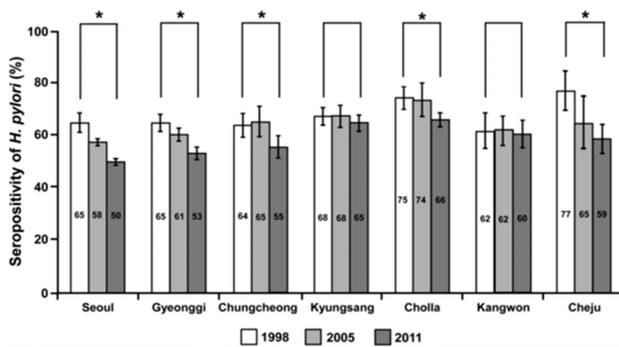


Figure 2. Trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence by geographic region in 1998, 2005, and 2011. The seroprevalence trended significantly downward in most areas over time, except in Kyungsang and Kangwon ($p < 0.05$) (Lim et al., BMC Gastroenterol 2013 [15]).

따라 최근 우리나라에서 *H. pylori* 감염이 점차 감소하는 경향을 보이고 있다. 그러나 향후 *H. pylori* 감염률이 어떻게 변할 것인가는 하는 문제는 제균치료의 성적이 감소되고 있는 현실을 고려할 때 쉽게 판단할 수 있는 문제가 아니므로 앞으로도 변화 추이를 예의주시할 필요가 있다.

H. pylori 감염의 병태 생리

*H. pylori*는 전 세계 인구의 50% 이상이 감염되어 있지만 감염에 의한 임상 양상은 무증상 위염에서 위궤양, 위암까지 다양하게 나타난다. 이처럼 *H. pylori* 감염 후 다양한 임상 양상을 보이는 것은 질병 발생에 있어 세균과 숙주 사이에 영향을 주는 여러 인자가 관여하고 있음을 의미한다[26]. 세균의 독성인자가 질병 발생에 중요한 이유는 *H. pylori* 유전체에 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 존재하기 때문이다. 또한 독성인자 양성인 *H. pylori*에 감염되더라도 대부분 질병이 발생하지 않는 것은 숙주인자에 따라 발병에 차이가 있기 때문이다. 여기서는 *H. pylori*의 세균학적 특성과 숙주의 면역 반응에 대해 살펴보고자 한다.

세균 측면

*H. pylori*는 처음 *Campylobacter* 속 세균으로 분류되었으나 미세구조, 16S rRNA 서열, 세포막 지방산 구성, 효소 생성력, 배양 특성, methylated menaquinone-6의 결핍 등을 기준으로 1989년에 새로운 균속인 *Helicobacter*로 작명되어 재분류되었다. *H. pylori*의 유전체(genome) 크기는 1,643-1,736 kb이며 *Campylobacter* 균속의 세균과 유사한 크기이고 대장균 유전체의 약 1/3정도의 크기이다. *H. pylori*만이 가지는 유전

체의 특징으로는 첫째, 운동성과 관련된 체계가 발달되어 있어 편모의 구조를 만들고 조립하고, 세균체외로 분비하는 것을 조절하는 단백질이 40가지 이상이다. 둘째, 철분 흡수를 위한 체계가 잘 발달되어 있다. 셋째, 제한 효소의 endonuclease, methyltransferase, specificity subunit 유전자 유사성을 살펴 볼 때 제한과 수복체계가 잘 발달되어 있다. 넷째, 부착소로 추정되는 지질단백과 외막단백이 많다. *H. pylori*가 일반세균이 정착할 수 없는 위점막에서 생존할 수 있는 것은 이 세균이 지닌 독특한 적응기전 때문이다. *H. pylori*가 인체 위십이지장 점막의 점액층에 침투하여 위점막의 방어기전을 교란하고 활성산소에 대한 방어 체계를 무너뜨리고 질병을 일으키는 세균학적 인자들에 대해 알아본다.

편모

*H. pylori*는 위 점막에서 활발한 운동성을 가지고 있는데, 이러한 강력한 운동성 때문에 *H. pylori*는 위 점액층을 침투할 수 있고 점액층 내에서도 자유롭게 이동하면서 위 점막 상피세포의 접합부에서 살아갈 수 있다.

부착소(adhesin)

부착소는 인체 점막 표면에서 감염을 일으키는 다양한 세균들에서 관찰되는 성분이다. *H. pylori*는 유전체 수준에서도 다양한 항원 변이를 일으킬 수 있는 물질을 생산하는 세균으로 알려져 있다. 특히 sialic acid-specific hemagglutinin (hpaA)과 lipid-binding 등은 *H. pylori*가 위 점막 상피세포에 정착하는 것을 매개할 것으로 추측하고 있다.

조직분해효소

*H. pylori*가 분비하는 leucine aminopeptidase과 glycosulfatase는 각각 알부민과 mucin을 분해한다. 또 *H. pylori*는 phospholipase A1, A2, C를 합성하며, 합성된 phospholipase A1과 A2는 세균체외로 분비되고, phospholipase C는 세균체내에 존재한다. 이 phospholipase는 위점막 상피세포의 세포막 lipid hydrophobic barrier를 파괴하는 역할을 하는 것으로 추정된다.

Urease

*H. pylori*는 요소(urea)와의 친화력이 높고, 요소를 암모니아와 CO로 분해하는 효소인 urease 생산한다. *H. pylori*가 전정부에 감염을 일으키면 이 부위의 점액층과 상피세포 간 접합부와 표면 점액세포에 부착하여 서식한다. 위장의 구조와 기능을 고려할 때 *H. pylori*는 위내용물의 pH를 감지하고 위산 분비를 조절하는 전정부에 서식하므로 *H. pylori*의 urease가 요소를 분해하여 생성되는 암모니아가 전정부의 pH

를 상승시키면 전정부의 pH 감지능이 감소된다. *H. pylori*가 인지질을 분해하고, urease에 의한 암모니아와 기타 세균산물들이 상피세포를 손상시킨다. 또한 운동성이 강한 *H. pylori*가 점액층을 이동하면서 분비하는 mucus-degrading glycosulfatase가 점액을 분해하면 점액층의 격자 체계가 교란되어 위 점막 방어 전체가 붕괴된다. 이어서 acid-pepsin 공격인자가 고유판(lamina propria)을 공격하는 비가역적인 악순환이 발생한다. 그렇게 되면 위 점막의 고유판에 분포하는 비만세포가 히스타민을 분비하고, 벽세포가 공격 인자인 HCl을 과분비하도록 유도하여 십이지장 점막에 gastric metaplasia를 유발시킨다.

독성인자

cag Pathogenicity Island (cag PAI)와 CagA단백: *H. pylori*의 유전체에는 많은 유전적 다형성이 존재하는데, 그 중 cagPAI가 잘 알려져 있다[27]. cag PAI는 40-kb의 DNA로 최종 주요 산물은 CagA단백이다. 서구에서는 *H. pylori* 균주의 약 60%에서 cag PAI가 양성인 반면 우리나라를 포함한 동아시아에서는 100% 양성이다. cag PAI 양성 *H. pylori*에 감염이 되면, cag PAI 음성 *H. pylori*에 감염된 경우에 비해 위축성 위염이 더 심하게 일어나고 위선암 발생의 위험도가 더 높다고 알려져 있다[28].

CagA단백은 120-140 kDa 크기의 단백질로, *H. pylori*가 위 점막의 상피세포에 부착하면 type IV secretion system을 통해 숙주의 상피세포 안으로 이동하여 glutamine-proline-isoleucine-tyrosine-alanine motif에서 인산화되어 “hummingbird phenomenon”으로 알려진 세포 형태의 변화를 유발시킨다[29,30]. 인산화하지 않은 CagA 단백질도 전위(translocation)을 통하여 질병 발생에 관여한다[31]. 즉, β -catenin의 이상 활성화, 세포와 세포를 연결하는 구조물의 파괴, 세포의 극성 상실 등을 유발한다. CagA단백은 소화성궤양의 발생과도 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다[32].

VacA 독소: VacA단백은 87 kDa 크기의 단백질로 *H. pylori*의 vacA 유전자 발현 산물이다[27]. VacA단백은 숙주세포의 공포화(vacuolation)를 유발하는 세포독소(cytotoxin)로, *H. pylori*에 대한 숙주의 T세포 반응을 억제함으로써 감염이 지속되도록 한다[33]. vacA 유전자는 *H. pylori* 균주 대부분에 존재하며 신호부위(s) 또는 중간부위(m) 등 존재하는 위치에 따라 s1, s2, m1, m2 등의 아형이 있으며, 아형에 따라 세포독성이 다양하게 나타난다[34]. 이 중 vacA s1/m1 아형이 가장 세포독성이 강하고, 우리나라를 포함한 대부분의 동아시아인에서

발견된다[35]. VacA 단백질은 위 상피세포의 형태를 변형시켜 방벽효과를 파괴하고 염증반응을 조절한다. 또한 세포 내 엔도솜(endosome) 구획, 미토콘드리아의 외막 등을 파괴하여 세포의 공포화를 일으키고, caspase-8, caspase-9를 활성화시켜 세포사멸을 유도한다[36]. VacA단백이 결합하는 위 상피세포의 수용체 중 receptor type protein tyrosine phosphatase는 세포의 증식, 분화, 부착 등과 관련이 있으며 이를 통해 소화성궤양을 일으키는 것으로 알려져 있다[37].

외막단백(outer membrane protein): *H. pylori*가 위 상피세포에 잘 부착하기 위해서는 부착소뿐만 아니라 외막단백도 중요한 역할을 한다. *H. pylori*의 외막단백에는 blood group antigen binding adhesin, sialic acid-binding adhesin, outer inflammatory protein, duodenal ulcer promoting gene, flagella 등이 포함되어 있고, 이러한 단백질은 다양한 위장관 질환과 연관이 있다고 알려져 있다.

면역 측면

*H. pylori*가 상피세포층에 정착하면 위상피세포로부터 신호가 생성되고, 그 결과 일련의 면역 반응이 유발된다(Fig. 3). 따라서 *H. pylori* 감염에 의한 초기의 면역반응은 주로 위상피세포가 담당하고 이후에는 점막 상피세포층 하부로 모여든 면역세포에 의해 조절된다[38]. 이러한 면역세포에 의해 나타나는 반응은 세포성 면역반응(cellular immune response)과 체액성 면역반응(humoral immune response)으로 구성된다.

선천 면역반응(innate immune response)

*H. pylori*는 위내로 들어온 후 점액층을 침투하고 위내강에 비해서 산도가 높지 않은 위상피(pH 5-6)까지 도달한다. 위 상피세포 표면에 도달한 세균에 대해 선천적 면역반응이 일어난다. 이때 bacterial pathogen-associated molecular patterns (lipopolysaccharide [LPS], flagellin, peptidoglycan)와 pattern recognition receptor인 nucleotide-binding oligomerization domain protein 1 (Nod1)과 Toll-like receptors (TLRs)와 같은 선천적 면역 체계의 다양한 요소들이 면역 반응을 유도하고, 항세균성 단백질이 분비된다[39].

TLRs는 위 상피 표면에서 발견되며 원형질막(plasma membrane) 혹은 리보솜 소포(ribosomal vesicles)나 엔도솜 소포(endosomal vesicles)와 연관이 있는 반면에, Nod1은 세포질 안에 존재한다[40]. cagPAI에 의해 위 상피에 전달된 peptidoglycan fragments는 세포질 선천적 면역분자인 Nod1에 의해 인식되며, 이는 상피세포에서 *H. pylori*를 직접

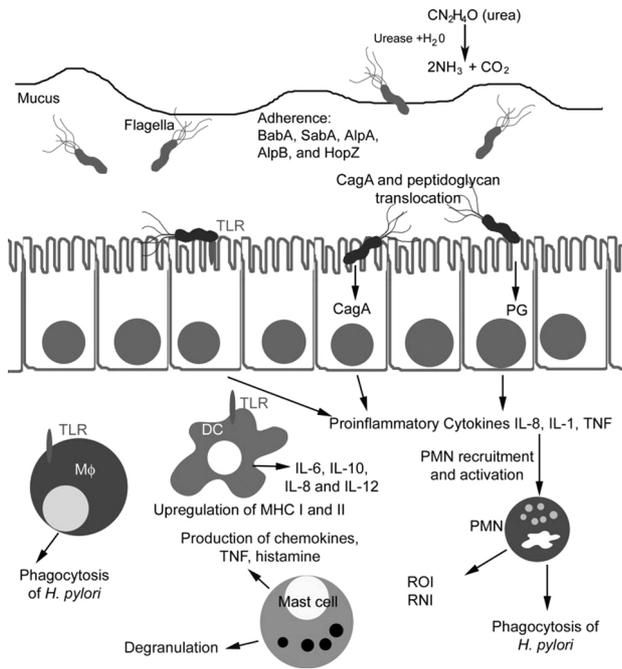


Figure 3. The pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Urease contributes to the acid-resistance of *H. pylori*. The flagella facilitate bacterial penetration of the mucus layer. Several outer membrane proteins, including BabA, SabA, AlpA, AlpB, and HopZ, mediate bacterial adherence to gastric epithelial cells. Recognition of *H. pylori* by the innate immune system triggers proinflammatory cytokine production by Mφ, DCs, mast cells, and gastric epithelial cells. Innate immune system recognition of *H. pylori* is mediated at least in part via the TLRs. In addition, the *H. pylori* PG is recognized by the intracellular Nod receptors. Interactions between *H. pylori* and gastric epithelial cells trigger activation of NF-κB synthesis and changes in gene transcription of epithelial cells. IL-8 produced by epithelial cells recruits neutrophils (PMNs), which phagocytose opsonized bacteria, producing ROI or RNI. Mast cell activation triggers degranulation and production of proinflammatory cytokines and chemokines (Algood et al., Clin Microbiol Rev 2006 [39]). TLR, toll-like receptor; PG, peptidoglycan; Mφ, macrophages; MHC, major histocompatibility complex; TNF, tumor necrosis factor; PMNs, polymorphonuclear leukocytes; ROI, reactive oxygen species; RNI, reactive nitrogen species; Nod, nucleotide-binding oligomerization domain protein; NF-κB, nuclear factor kappa B.

제거하는 역할을 한다[41]. 또한 위 상피세포는 α-defensin 및 β-defensin과 cathelicidin LL-37과 같은 다양한 항세균성 단백질을 생산한다[42,43]. 이러한 단백질들은 세균의 성장을 억제하여 세균에 대한 방어작용을 한다. *H. pylori*는 TLRs를 통해서 숙주 세포에서 염증 유발 유전자의 발현을 유도한다. TLRs는 막관통단백질(transmembrane protein)의 집합체로

TLR4는 세균의 LPS를, TLR2는 peptidoglycan을, TLR5는 flagellin을 인지한다. 활성화된 TLRs는 nuclear factor kappa B를 활성화하여 염증성 cytokine 유전자를 전사한다[39].

Chemokines와 염증세포

*H. pylori*에 대한 선천적 면역반응에 의해 분비되는 cytokines는 위염 발생을 촉진시키고 중성구와 다른 면역 세포들의 유입을 유도한다[39]. 중성구의 침윤은 *H. pylori*가 위에 처음 서식할 때 관찰되며, 성인기에 지속되는 감염에서도 관찰할 수 있다. *H. pylori*에 의해 유도된 interleukin (IL-8)과 growth related oncogene α와 같은 cytokines는 중성구의 활성화 및 이동을 조절한다[44]. *H. pylori*의 VacA와 neutrophil activating protein (Hp-NAP)은 비만세포를 활성화시켜 염증을 더욱 증가시킨다. Hp-NAP는 TLR2에 작용하여 중성구와 단핵구에서 IL-12와 IL-23의 발현을 유도하여 위 상피에서 *H. pylori*-특이적 Th1 면역반응을 촉진시킨다. IL-12는 naïve Th 세포가 Th1 phenotype으로 분화하는 데 관여하며, 강력한 염증 유발 cytokine으로 작용한다. Hp-NAP와 같은 세균의 독성 인자들은 중성구를 활성화시키기도 하지만, 오히려 중성구의 기능을 저해하기도 한다. 식포(phagosome) 형성을 지연하여 대식세포에 의한 제거를 회피하고, 상피 세포와 수지상 세포(dendritic cell) 내에서 증식할 수 있다. *H. pylori*에 감염된 위 상피에서는 interferon γ, tumor necrosis factor-α (TNF-α)와 IL (IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-18) 등 많은 cytokines의 양이 증가되어 있다. 이러한 cytokines의 대부분은 염증을 유발하지만, IL-10은 염증성 Th1 면역반응을 억제하는 면역 조절력을 가진다.

적응 면역반응(adaptive immune response)

*H. pylori*는 강력한 체액성(humoral immunity) 및 세포매개성 면역(cell-mediated immunity)을 유도한다. 이는 감염 후 무증상 경과에는 도움이 되지만 조직의 손상을 유발할 수 있다. 세균은 수지상 세포, T세포 및 B세포와 상호작용하여 획득성 면역반응(acquired immune response)을 형성한다. 수지상 세포는 세균을 포식하고 처리하여 주요조직적합복합체(major histocompatibility complex)를 가지게 되는데, 이는 특이 T세포가 반응할 수 있도록 peptide를 전달한다. 또한 *H. pylori*는 수지상 세포를 자극하여 IL-6, IL-8, IL-10 및 IL-12와 같은 다양한 cytokines를 발현시킨다.

B세포에서 CagA의 발현은 Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 신호전달을 억제함으로써 IL-3-dependent B세포 증식을 감소시킨다. 이로 인해 항체 생성이 감소하고

cytokines의 발현이 억제된다. *H. pylori* 감염에 대한 면역반응에서는 T세포가 중요한 역할을 한다. Th1/Th2 면역반응의 균형은 *H. pylori*와 연관된 질환의 병인과 숙주의 방어 기전에서 중요하다. Th1 면역반응이 우세하면 조직 손상을 일으키지만, Th2 면역반응은 위 염증 반응에 대한 방어작용을 한다. 이처럼 T세포의 세포 독성은 *H. pylori* 감염의 임상 경과에 중요한 영향을 준다. *H. pylori*는 T세포 증식을 억제시킴으로써 감염을 지속시키며, T세포 의존성 B세포 증식을 일으켜 일부 환자에서 위 변연부 B세포 림프종을 일으키기도 한다. 면역 조절 세포(주로 Treg세포)는 획득성 면역반응을 조절하는 데 중요하며, 위 상피에서 병리학적인 변화를 조절할 뿐만 아니라, 감염의 만성화를 일으키기도 한다. 체액성 면역반응(humoral immune response) 또한 *H. pylori*에 감염된 거의 모든 개체에서 발생한다. 특히 혈청 IgM 항체는 보통 감염 후 첫 수개월 동안 나타난다. 혈청 IgA와 IgG 항체는 *H. pylori*의 다른 항원결정부위(antigenic determinant)에 반응하여 나타나고, 특히 분비성 IgA 항체는 국소적인 면역 반응으로서 위액에 존재한다. 하지만 이러한 항체들의 효과에 대해서는 논란이 있다.

면역반응과 임상양상

H. pylori 감염에 의한 위 염증은 *cagPAI*, *vacA*, *dupA* 등 여러 가지 세균의 독성 인자들에 의해 증가된다. 그러나, 세균에 대한 면역반응은 매우 복잡하기 때문에 숙주에 따라 염증의 정도가 달라질 수 있다. Cytokines를 coding하는 유전자 다형성은 감염에 의한 임상 발현에 변화를 줄 수 있다. 특히 IL-1 β 와 TNF- α 의 증가, IL-10의 감소와 연관된 유전자 다형성은 위축성 위염과 위암의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다.

결 론

우리나라 *H. pylori* 항체에 대한 혈청학적 유병률은 약 50%로 국민의 반수가 감염되어 있는 것으로 생각되며 특히 16세 이상의 성인에서는 약 2/3가 감염되어 있다. 우리나라의 *H. pylori* 감염률은 경제성장과 생활환경의 개선 등으로 향후 감소할 것으로 예상된다. 그러나 전국적 규모의 역학연구가 정기적으로 시행되어 보다 객관적인 자료를 바탕으로 *H. pylori*에 대한 진료 지침을 만들 필요가 있다. *H. pylori*에 감염되면 세균 독성인자의 유전적 다형성과 이에 대한 숙주의 면역반응이 상호 작용을 하여 여러 가지 위장 질환을 일

으킨다. 이러한 상호 작용에 대한 연구는 위선암 등 질병 발생의 기전을 이해하고 질병 발생을 억제할 수 있는 치료법의 개발에 있어 매우 중요하다. 아울러 우리나라에서도 향후 효과적인 제균치료와 예방 백신 개발에 노력한다면 *H. pylori*와 관련된 상부위장관 질환의 예방은 물론 이와 관련된 의료비 절감에도 크게 기여할 것으로 기대한다.

중심 단어: *Helicobacter pylori*; 혈청 유병률; 감염역학; 독성인자; 면역반응

REFERENCES

1. Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. J Pathol 2006;208:233-248.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-1315.
3. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:559-578.
4. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
5. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
6. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is Helicobacter pylori infection acquired? Gut 1993;34:1681-1682.
7. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. Gastroenterology 1992;102:41-46.
8. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. BMJ 1994;308:750-753.
9. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. Gut 1994;35:742-745.
10. Staat MA, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Kaslow RA. A population-based serologic survey of Helicobacter pylori infection in children and adolescents in the United States. J Infect Dis 1996;174:1120-1123.
11. Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR, et al. Familial clustering of Helicobacter pylori infection: population based study. BMJ 1999;319:537-540.
12. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:969-975.
13. Alagarantham TP, Pai M, Vaidehi T, Thomas J. Seroepi-

- demiology of *Helicobacter pylori* infection in an urban, upper class population in Chennai. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18:66-68.
14. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.
 15. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
 16. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992;340:1194-1195.
 17. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994;107:1671-1674.
 18. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005;98:889-895.
 19. 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: 17-21.
 20. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:105-110.
 21. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans DG, Adam E, Evans DJ. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:927-932.
 22. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005;133:645-652.
 23. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1489-1492.
 24. Barkin J. The relation between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105: 22S-27S.
 25. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012;17:286-296.
 26. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 Suppl 1:3-15.
 27. Delahay RM, Ruggie M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012;17 Suppl 1:9-15.
 28. Lima VP, Silva-Fernandes IJ, Alves MK, Rabenhorst SH. Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes (*vacA*, *cagA*, *cagE* and *virB11*) in gastric cancer in Brazilian's patients: an association with histopathological parameters. *Cancer Epidemiol* 2011;35:e32-37.
 29. Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the *cag*-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *FEBS J* 2011;278:1190-1202.
 30. Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000;287: 1497-1500.
 31. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* 2003;300: 1430-1434.
 32. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 1998;28:37-53.
 33. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003;301:1099-1102.
 34. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-99.
 35. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Mégraud F, et al. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;116:823-830.
 36. Cover TL, Krishna US, Israel DA, Peek RM Jr. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res* 2003;63:951-957.
 37. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by *VacA* of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet* 2003;33:375-381.
 38. D'Elia MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:19-26.
 39. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:597-613.
 40. Szczepanik M. Interplay between *Helicobacter pylori* and the immune system. Clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:15-27.
 41. Grubman A, Kaparakis M, Viala J, et al. The innate immune molecule, NOD1, regulates direct killing of *Helicobacter pylori* by antimicrobial peptides. *Cell Microbiol* 2010;12: 626-639.
 42. Hase K, Murakami M, Iimura M, et al. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2003;125:1613-1625.

43. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, et al. Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1916-1923.
44. Schmausser B, Josenhans C, Endrich S, et al. Downregulation of CXCR1 and CXCR2 expression on human neutrophils by *Helicobacter pylori*: a new pathomechanism in *H. pylori* infection? *Infect Immun* 2004;72:6773-6779.