

ORIGINAL ARTICLE

헬리코박터 파일로리 혈청 검사상 판정 오류로 나온 후의 추적 검사 소견과 위점막 분비능에 대한 연구

김지혜, 이선영, 권현경, 이상표, 김정환, 성인경, 박형석, 심찬섭

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Serological Changes after Equivocal *Helicobacter pylori*-serology Test Findings Dependent on Gastric Secreting Ability

Ji Hye Kim, Sun-Young Lee, Hyun Gyung Kwon, Sang Pyo Lee, Jeong Hwan Kim, In-Kyung Sung, Hyung Seok Park and Chan Sup Shim

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The serum anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) immunoglobulin G (IgG) and serum pepsinogen (PG) assays are widely used to screen for gastric cancer. An equivocal serology test finding indicates IgG titer between the positive and negative test findings. This study aims to evaluate the long-term follow-up result after an equivocal test finding on the serum anti-*H. pylori* IgG assay.

Methods: Koreans aged 18 years or older with an equivocal serum anti-*H. pylori* IgG assay finding were included. Subjects were excluded if they did not undergo *H. pylori* serology test, serum PG assay, and upper gastrointestinal (UGI) endoscopy on the same day at our center. The annual test findings were followed-up using the same methods.

Results: Of the 7,178 subjects who underwent the serum assays and UGI endoscopy on the same day, 274 (3.8%) subjects showed an equivocal *H. pylori* serology test finding. Of the 98 subjects who were followed-up, 58 (59.2%) showed seropositive finding at the mean follow-up period of 30.6 ± 12.4 months. Subjects with seroconversion showed a higher initial serum PG I ($p=0.023$) and PG II ($p=0.036$) levels than those without seroconversion.

Conclusions: An equivocal *H. pylori* serology test finding was not rare (3.8%) in Korean adults, and 60% of equivocal subjects showed seroconversion within 3 years. Higher seroconversion rates in subjects with high PG I and PG II levels suggest that intact gastric secreting ability plays a role in the survival of *H. pylori*. Therefore, equivocal subjects with increased serum PG levels should be considered as potential seropositive subjects. (Korean J Gastroenterol 2017;70:181-189)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pepsinogen; Serology

서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염을 진단하는 방법은 내시경 조직 검사를 이용한 침습적 방법과 위점막 조직 이외의 검체를 이용한 비침습적 방법으로 분

류된다.^{1,2} 비침습적 방법에는 요소호기 검사, 대변항원 검사, 혈청항체 검사, 소변항체 검사가 있으며, 이 중에서 헬리코박터 파일로리균에 대한 혈청 immunoglobulin G (IgG) 검사는 혈청 펩시노겐(pepsinogen, PG) 검사와 함께 위암의 선별 검사로 사용되고 있다.^{2,3}

Received April 28, 2017. Revised June 5, 2017. Accepted June 9, 2017.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이선영, 05030, 서울시 광진구 능동로 120-1, 건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Sun-Young Lee, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea. Tel: +82-2-2030-7747, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: sunyoung@kuh.ac.kr

Financial support: This study was supported by the Korean National Research Foundation (NRF 2016R1D1A1B02008937).

Conflict of interest: None.

펩시노젠은 위액 중 단백분해효소인 펩신의 효소 전구체로서, 펩시노젠 I (PG I)과 펩시노젠 II (PG II)의 두 가지 형태로 분비된다.⁴ 위에서 분비되는 펩시노젠의 약 1% 정도가 혈관으로 배출되므로, 혈청 펩시노젠 검사로 위세포 분비능을 평가할 수 있다. PG I은 위의 기저부에서만 분비되지만, PG II는 위 전체뿐만 아니라 십이지장의 브루너선(Brunner's gland)에서 분비된다.^{5,6} 혈청 PG I이나 PG II 수치의 상승은 위점막의 자극을 의미하며, 이는 세포 분비능이 살아있는 위점막이 헬리코박터 파일로리균에 의해 감염되었을 때도 관찰된다.⁷ 그러나 시간이 지나면서 만성 감염에 의한 위축성 변화가 진행되면 펩시노젠을 분비하는 세포도 서서히 소멸된다. 혈청 PG I 수치의 감소는 위 기저부의 위축을 의미하고, 혈청 PG II 수치의 감소는 위 전체의 위축을 의미하므로, 혈청 PG I 수치 감소와 혈청 PG I/II비의 감소가 동시에 나타나기 시작하면 위의 기저부까지 위축성 변화가 진행되었다는 것을 가리킨다.⁴⁻⁶

혈청 IgG 측정을 통한 항헬리코박터 파일로리 항체 검사는 급성 감염과 최근에 치료된 과거 감염을 구분할 수 없는 단점이 있으나, 쉽고 저렴한 비침습적인 검사라는 장점이 있다.^{18,9} 항체 검사는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)나 히스타민2 수용체 길항제(histamine-2 receptor blocker) 복용 여부에 영향을 받지 않으며, 임신이나 수유 중에도 안전하게 검사할 수 있다.⁸ 또한, 위장관 출혈이나 위축성 위염, 위암처럼 침습적 검사가 위음성으로 나올 위험성이 높은 경우에도 항체 검사 결과를 유용하게 병행하여 결과를 보완할 수 있다.⁹⁻¹⁴ 위염의 조직학적 손상도, 헬리코박터 파일로리균의 밀집도, 혈청 PG I 및 PG II 수치와 비례하여 상승하므로, 활동성 감염 정도를 간접적으로 추정할 수 있다는 장점도 있으나,^{15,16} 간혹 혈청항체 검사상 판정 보류(equivocal)로 결과가 보고되어, 양성인지 음성인지 알 수 없는 경우가 있다. 판정 보류에 대한 예후나 추적 검사와 관련된 연구는 아직 없기에, 이 연구에서는 혈청 항헬리코박터 파일로리 IgG 검사상 결과가 판정 보류로 나오는 한국인 성인의 비율을 알아보고, 항체 추적 검사 결과상의 변화를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 기간

건국대학교병원에서 2010년 1월부터 2016년 6월 사이에 혈청 항헬리코박터 항체 검사상 판정 보류로 진단된 한국인 성인을 연구 대상으로 하였다. 혈청항체 검사를 시행한 날, 본원에서 혈청 펩시노젠 검사와 상부 위장관 내시경 검사를 받지 않았거나, 18세 미만인 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 이어서 판정 보류로 진단받은 다음 해부터 본원에서 같은

방법으로 혈청항체 검사, 혈청 펩시노젠 검사, 상부 위장관 내시경 추적 검사를 받지 않은 경우는 대상에서 제외하였다. 이 후향적 코호트 연구는 본원 윤리위원회의 승인을 받은 후에 진행되었다(IRB 승인번호: KUH 1010838).

2. 병력 및 사회력에 대한 조사

검사 당일에 설문지를 통해서 조사된 과거 병력, 최근의 약물 복용력, 흡연력, 음주력, 헬리코박터 파일로리에 대한 제균 치료의 과거력에 대한 답변을 조사하였다. 위 절제술의 과거력이 있거나 신부전 등 혈청 펩시노젠 검사 결과에 영향을 주는 질환이 있는지도 함께 조사하였다. 일주일에 술을 15잔 이상 마시는 남자나 일주일에 8잔 이상을 마시는 여자를 심한 음주자(heavy drinker)라고 정의하였으며, 그 이하를 일반 음주자(social drinker)로 정의하였다. 또한 지난 3개월간 식후 팽만감, 조기포만감, 속쓰림증, 상복부 통증, 구역, 구토, 식도 이물감, 연하통, 연하 장애, 흉부 불편감, 작열감 등의 상부 위장관 증상이 있었는지가 기재되었다.

3. 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체가 측정과 판정 보류에 대한 기준

내시경 검사 전에 채취한 혈액으로 헬리코박터 파일로리균에 대한 혈청항체 검사를 시행하였으며, 한국인 성인에서 유용성이 입증된 Chorus *Helicobacter* IgG (DIESSE DiagSenese, Siena, Italy)와 Vidas *H. pylori* IgG (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) 키트를 사용하였다.¹⁷ 효소면역측정법으로 측정된 항헬리코박터 파일로리 IgG 수치에 따라 검사 결과는 양성(positive), 음성(negative), 판정 보류(equivocal)로 판정되었다. Chorus 키트의 경우, 민감도가 89%이고 특이도가 100%로 알려진 수치를 기준으로 하여, IgG 농도가 >12 AU/mL일 때를 양성, <8 AU/mL일 때를 음성으로 판정하고, 8 AU/mL 이상 12 AU/mL 이하일 때를 판정 보류로 정의하였다. Vidas 키트의 경우, 면역형광효소측정법으로 검사를 마친 후의 형광 물질을 측정하여 relative fluorescent value (RFV)를 계산한 뒤, 검체의 RFV를 표준 RFV로 나눈 값을 test value로 정의하였다. 민감도가 98.1%, 특이도가 90.8%로 알려진 수치를 기준으로 하여 test value가 0.75 미만일 경우 음성, 1.00 이상일 경우 양성으로 판정하고, 0.75 이상 1.00 미만일 경우를 판정 보류로 정의하였다.

4. 혈청 펩시노젠 검사와 내시경 검사

혈청 PG I과 PG II 수치의 측정은 한국인에서 사용 중인 latex enhanced turbidimetric immunoassay (HBI Co., Anyang, Korea)로 측정하였다.³ 검사 결과로 혈청 PG I/II의 비율도 함께 계산하였으며, 정상치의 기준은 혈청 PG I ≥ 70 ng/mL,

PG II ≤ 15 ng/mL, PG I/II ≥ 3.0 으로 하였다. 체부의 혈청학적 위축성 위염(gastric corpus atrophy)은 혈청 PG I < 70 ng/mL와 PG I/II < 3.0가 동시에 관찰될 때로 정의하였다. 혈액 채취가 끝난 뒤, 상부 위장관 내시경 검사는 본원에서 GIF-H260 (Olympus, Tokyo, Japan) 기기를 이용하여 소화기내과 전문의 중 한 명이 시행하였다. 내시경 소견상 바로 치료를 요하는 심각한 병변이 있는지 조사하였다.

5. 추적 검사

혈청 항헬리코박터 파일로리 항체 검사상 판정 오류로 판정된 후에는 매년 같은 방법으로 본원에서 혈청항체 검사, 혈청 펩시노겐 검사, 상부 위장관 내시경 검사가 시행되었다. 추적 검사 결과는 첫 검사와 동일한 기준으로 판정되었으며, 혈청항체 검사상 판정 오류에서 양성으로 변한 경우를 혈청 전환(seroconversion)이라고 정의하였다. 추적 검사상 판정 오류에서 음성으로 변한 경우는 혈청 역전(seroreversion)이라고 정의하였다.

혈청 전환을 보인 경우, 판정 오류로 처음 진단받은 날로부터 항체가 양성으로 나온 날까지를 추적기간으로 정의하였다. 혈청 전환이 없는 경우는 판정 오류라고 진단된 날로부터 마지막으로 혈청항체를 검사한 날까지를 추적기간으로 정의하였다.

6. 통계 분석

PAW Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 분석하였으며, 통계학적 유의 수준은 p -value < 0.05로 하였다. 연속형 변수는 평균±표준편차(standard deviation)로 표시하였고, 양군 간의 차이는 Student's t -test를 이용해서 분석하였다. 범주형 변수는 빈도(%)로 표시하였고, 양군 간의 차이는 Chi-square test나 Fisher's exact test를 이용해서 분석하였다. 첫 검사 결과와 추적 검사 결과 간의 차이는 signed-rank test를 이용해서 분석하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특징

본원에서 같은 날 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체 검사, 혈청 펩시노겐 검사, 상부 위장관 내시경 검사를 받은 7,178 명의 한국인 성인 중 274명(3.8%)이 혈청항체 검사상 판정 오류로 보고되었다. 이들 중 같은 방법으로 매년 본원에서 추적 검사를 받은 98명의 판정 오류자를 조사한 결과, 58명에서 항체가 양성으로 혈청 전환이 되었다(Fig. 1). 평균 추적기간은 30.6 ± 12.4 개월이었으며, 급한 치료를 요하는 심각한 질환이 발견된 경우는 없었다.

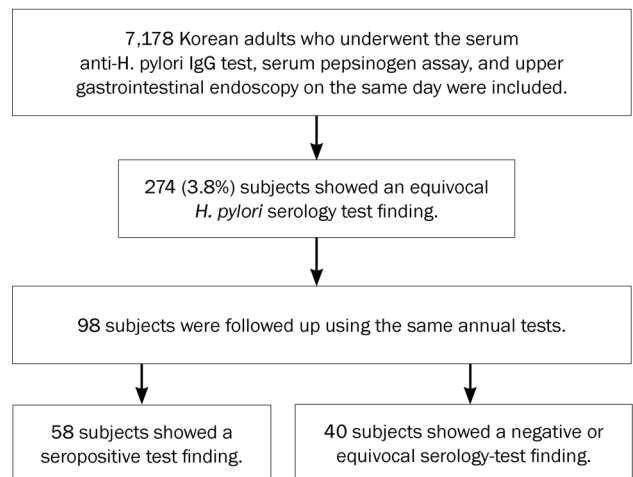


Fig. 1. Flow of the study. Of the 7,178 included subjects, 274 (3.8%) showed an equivocal *H. pylori* serology test finding. Of the 98 subjects followed-up with an equivocal test finding, 58 (59.2%) showed seroconversion. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; IgG, immunoglobulin G.

2. 혈청 전환과 연관된 요인

혈청 전환이 있는 군과 없는 군을 비교한 결과, 성별이나 나이에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 이 외에 흡연력, 음주력, 최근의 약물 복용력, 기저 질환에도 차이는 없었으며, 상부 위장관 증상이나 내시경 검사 소견에서도 유의한 차이는 없었다.

판정 오류 진단 당시의 혈청 펩시노겐 검사 결과를 분석한 결과, 혈청 전환을 보인 58명의 평균 혈청 PG I 수치가 혈청 전환이 없는 40명의 평균치에 비해 유의하게 높았다($p=0.023$). 평균 혈청 PG II 수치도 혈청 전환이 있는 군이 혈청 전환이 없는 군에 비해서 유의하게 높았으나($p=0.036$), 혈청 PG I/II비는 양군 간에 차이가 없었다(Table 2).

3. 추적 검사 소견

판정 오류 진단 시와 추적 검사 시의 약물 복용력, 병력 간에 유의한 차이는 없었다. 양군 모두에서 혈청 PG I과 PG II 수치는 감소하는 양상을 보였으며, PG I/II비는 증가하는 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 변화는 없었다(Table 2). 상부 위장관 내시경 소견상에서도 처음 진단 시와 추적 검사 시를 비교할 때, 유의한 차이가 없었다.

4. 혈청 전환을 보이지 않은 판정 오류자

판정 오류자 21명은 추적 검사상 항체음성 소견을 보여서 혈청이 역전되었으나, 19명은 추적 검사상 계속해서 양성도, 음성도 아닌 중간치를 보였다(Table 3). 계속해서 판정 오류로 나온 19명 중 남성이 14명으로, 남성의 비율이 혈청 역전자에 비해 높은 경향을 보였으며($p=0.049$), 당뇨 환자가 혈청

Table 1. Baseline Characteristics of the Followed-up Subjects with an Equivocal *H. pylori* Test Finding

Variables in all subjects	All subjects (n=98)	Seropositive finding on the follow-up test (n=58)	Seronegative or equivocal finding on the follow-up test (n=40)	p-value ^a
Age (years-old)	52.9±10.4	52.1±9.8	54.0±11.2	0.386
Gender (male)	66 (67.3)	43 (74.1)	23 (57.5)	0.084
Past <i>H. pylori</i> eradication	16 (16.3)	6 (10.3)	10 (25.0)	0.054
Body mass index (kg/m ²)	24.3±3.1	24.6±3.4	23.8±2.6	0.231
Cigarette smoking				0.101
Current smoker	23 (23.5)	18 (31.0)	5 (12.5)	
Past smoker	29 (29.6)	16 (27.6)	13 (32.5)	
Non-smoker	46 (46.9)	24 (41.4)	22 (55.0)	
Alcohol drinking				0.451
Heavy drinker ^b	11 (11.2)	5 (8.6)	6 (14.3)	
Social drinker	63 (64.3)	40 (69.0)	23 (59.5)	
Non-drinker	24 (24.5)	13 (22.4)	11 (26.2)	
Upper gastrointestinal symptom	28 (28.6)	18 (31.0)	10 (25.0)	0.516
Recent medication(s)	22 (22.4)	14 (24.1)	8 (20.0)	0.629
Comorbidity				
Hypertension	30 (30.6)	17 (29.3)	13 (32.5)	0.736
Diabetes mellitus	9 (9.2)	5 (8.6)	4 (10.0)	0.816
Others	32 (32.7)	19 (32.8)	13 (32.5)	0.979
Type of <i>H. pylori</i> serology test				0.076
Vidas assay	57 (58.2)	38 (65.5)	19 (47.5)	
Chorus assay	41 (41.8)	20 (34.5)	21 (52.5)	
Follow-up period (months)	30.6±12.4	32.1±13.0	28.6±11.3	0.165
Variables in subjects without history of eradication	All subjects (n=82)	Seropositive finding on the follow-up test (n=52)	Seronegative or equivocal finding on the follow-up test (n=30)	p-value ^a
Age (years-old)	52.0±10.0	51.7±9.1	52.6±11.7	0.674
Gender (male)	54 (65.9)	40 (76.9)	14 (46.7)	0.005
Body mass index (kg/m ²)	24.2±3.2	24.5±3.4	23.8±2.9	0.348
Cigarette smoking				0.024
Current smoker	21 (25.6)	18 (34.6)	3 (10.0)	
Past smoker	23 (28.0)	15 (28.8)	8 (26.7)	
Non-smoker	38 (46.4)	19 (36.5)	19 (63.3)	
Alcohol drinking				0.342
Heavy drinker ^b	10 (12.2)	5 (9.6)	5 (16.7)	
Social drinker	52 (63.4)	36 (69.2)	16 (53.3)	
Non-drinker	20 (24.4)	11 (21.2)	9 (30.0)	
Upper gastrointestinal symptom	23 (28.0)	16 (30.8)	7 (23.3)	0.470
Recent medication(s)	18 (22.0)	12 (23.1)	6 (20.0)	0.746
Comorbidity				
Hypertension	24 (29.2)	15 (28.8)	9 (30.0)	0.912
Diabetes mellitus	7 (8.5)	4 (7.7)	3 (10.0)	0.703
Others	25 (30.5)	16 (30.8)	9 (30.0)	0.942
Type of <i>H. pylori</i> serology test				0.233
Vidas assay	48 (58.5)	33 (63.5)	15 (50.0)	
Chorus assay	34 (41.5)	19 (36.5)	15 (50.0)	
Follow-up period (months)	30.6±12.4	32.2±12.9	27.6±11.0	0.102

Values are presented as mean±standard deviation or n (%) unless otherwise indicated.

H. pylori, *Helicobacter pylori*.

^ap-values show the differences between 58 subjects with seroconversion and 40 subjects without seroconversion. Continuous variables are shown as mean value±standard deviation using the Student's t-test. Categorical variables are shown in frequency (%) using the Chi-square test or Fisher's exact test; ^b≥15 drinks/week for men, ≥8 drinks/week for women.

역전자에 비해서 더 많았다(p=0.042). 그러나 회귀 분석을 시행한 결과, 남성(p=0.163)과 당뇨(p=0.999) 모두 독립적으로 유의한 인자는 아니었다.

혈청 전환을 보이지 않은 40명 중 3명을 제외하고는 모두 혈청 PG I 수치가 70 ng/mL 미만이거나 PG II 수치가 10 ng/mL 미만으로 감소되어 있었다. 혈청 펩시노젠 수치가 높음에도 불

Table 2. Initial and Follow-up Test Findings of Subjects according to the Follow-up Serum Anti-*H. pylori* IgG Test Finding

Serum PG assay findings in all subjects	Subjects with seroconversion (n=58)	Subjects without seroconversion (n=40)	p-value ^a
Initial test findings			
PG I level (ng/mL)	61.2±32.0	48.5±15.6	0.023
PG II level (ng/mL)	12.3±8.6	9.3±3.5	0.036
PG I/II ratio	5.5±1.5	5.5±1.4	0.985
Follow-up test findings			
PG I level (ng/mL)	59.5±24.0 (p=0.711) ^b	47.5±14.3 (p=0.887) ^b	0.006
PG II level (ng/mL)	11.2±6.3 (p=0.326) ^b	8.8±3.4 (p=0.247) ^b	0.031
PG I/II ratio	6.0±2.2 (p=0.050) ^b	6.0±2.7 (p=0.176) ^b	0.951
Serum PG assay findings in subjects without history of eradication	Subjects with seroconversion (n=52)	Subjects without seroconversion (n=30)	p-value ^a
Initial test findings			
PG I level (ng/mL)	63.8±32.8	47.6±15.2	0.013
PG II level (ng/mL)	12.8±9.0	9.3±3.6	0.041
PG I/II ratio	5.6±1.6	5.5±1.5	0.812
Follow-up test findings			
PG I level (ng/mL)	62.4±24.0 (p=0.703) ^b	47.1±13.9 (p=0.769) ^b	0.002
PG II level (ng/mL)	11.6±6.6 (p=0.337) ^b	8.6±3.4 (p=0.293) ^b	0.025
PG I/II ratio	6.1±2.3 (p=0.063) ^b	5.8±2.4 (p=0.446) ^b	0.530

Variables are shown as mean value±standard deviation using the Student's t-test.

H. pylori, *Helicobacter pylori*; IgG, immunoglobulin G; PG, pepsinogen.

^ap-values indicate differences between the subjects with seroconversion and without seroconversion; ^bp-values indicate differences between the initial and follow-up test findings using the signed-rank test.

구하고 추적 항체 검사상 음성 소견을 보인 3명 중 2명은 제균 치료를 받은 과거력이 있었으며, 첫 진단 시와 추적 검사 시 모두에서 혈청 PG I, PG II 수치가 상승된 소견을 보였다 (Table 4). 한편, 추적 항체 검사상 음성이 아닌 판정 보류 소견을 보인 53세 남자는 일주일에 술을 15잔 이상 마시는 심한 음주자로, 제균 치료의 과거력은 없었다. 초기 혈청 PG I 수치는 98.7 ng/mL, PG II 수치는 16.7 ng/mL로 높았으며, 25개월 후의 추적 검사상에서도 계속해서 높게 측정되었다.

5. 체부의 혈청학적 위축성 위염을 보인 대상자

혈청 전환이자 58명 중 제균 치료의 과거력이 있는 6명은 상대적으로 낮은 혈청 펩시노겐 수치를 보였으나 (Table 4), 혈청 PG I<70 ng/mL+PG I/II<3.0의 혈청학적 위축성 위염의 진단기준을 만족할 정도로 진행된 증례는 혈청 전환을 보이지 않은 40명 중 1명에서만 진단되었다. 66세 남자로서 초기 혈청 PG I 수치는 32.6 ng/mL, PG I/II비는 2.2였으며, 29개월 후의 추적 검사상에서도 판정 보류 소견을 보였다. 하지만 추적 검사상 혈청 PG I 수치는 51.4 ng/mL, PG I/II비는 3.1로 상승된 소견을 보여서 혈청학적 위축성 위염으로부터 회복된 것으로 판정되었다.

6. 제균 치료의 과거력이 없는 대상자 82명의 분석 결과

판정 보류자 98명 중 과거에 제균 치료제를 복용한 적이

있다고 답한 16명을 제외한 뒤, 82명에서 혈청 전환과 연관된 인자들을 추가로 분석하였다. 혈청 전환자 52명 중 40명 (76.9%)이 남성으로, 혈청 전환이 되지 않은 30명의 남성 14명 (46.7%)에 비해 많았다 (p=0.005, Table 1). 또한, 혈청 전환을 보이지 않은 군에서의 비흡연자의 비율이 혈청 전환자에서의 비율에 비해 유의하게 높았다 (p=0.024).

혈청 전환자의 초기 및 추적 검사상의 혈청 PG I과 PG II 수치는 혈청 전환이 없는 군에 비해 유의하게 높았다 (Table 2). 추적 검사상 양군 모두에서 시간이 지날수록 혈청 PG I과 PG II 수치는 낮아지는 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

고 찰

이 연구를 통해서 한국인 성인 100명 중 약 4명이 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체 검사 시 양성도, 음성도 아닌 판정 보류로 진단받으며, 이들 중 60%에서는 3년 이내에 양성 소견을 보인다는 것을 알 수 있었다. 나아가서 혈청 전환을 보인 판정 보류자들의 혈청 PG I과 PG II 수치는 혈청 전환이 없는 군에 비해서 유의하게 높다는 사실을 확인하였다. 즉, 위세포 분비능이 왕성할수록 혈청 전환될 가능성이 높으며, 판정 보류를 받은 한국인의 대부분은 추적 항체 검사상 양성으로 판정되므로, 혈청 펩시노겐 검사상 높은 수치를 보인 판정 보류

Table 3. Differences between Subjects with a Negative Test Finding and Those with an Equivocal Test Finding

Variables in all subjects	Negative test finding at the follow-up test (n=21)	Equivocal test finding at the follow-up test (n=19)	p-value
Age (year-old)	53.5±9.8	54.5±12.8	0.792
Gender (male)	9 (42.9)	14 (73.7)	0.049
Past <i>H. pylori</i> eradication	4 (19.0)	6 (31.6)	0.361
Body mass index (kg/m ²)	23.5±2.4	24.2±2.9	0.393
Cigarette smoking			0.285
Current smoker	1 (4.8)	4 (21.2)	
Past smoker	7 (33.3)	6 (31.6)	
Non-smoker	13 (61.9)	9 (47.2)	
Alcohol drinking			0.151
Heavy drinker	1 (4.8)	5 (27.2)	
Social drinker	13 (61.9)	10 (52.6)	
Non-drinker	7 (33.3)	4 (21.2)	
Upper gastrointestinal symptom	5 (23.8)	5 (27.2)	0.855
Recent medication(s)	6 (28.5)	2 (10.6)	0.241
Comorbidity			
Hypertension	6 (28.5)	7 (37.8)	0.577
Diabetes mellitus	0	4 (21.2)	0.042
Others	7 (33.3)	6 (31.6)	0.906
Follow-up period (months)	28.3±12.3	28.8±10.4	0.890
Initial PG I level (ng/mL)	49.4±16.0	47.5±15.6	0.708
Initial PG II level (ng/mL)	9.3±3.8	9.3±3.1	0.974
Initial PG I/II ratio	5.6±1.3	5.4±1.5	0.572
Variables in subjects without history of eradication	Negative test finding at the follow-up test (n=17)	Equivocal test finding at the follow-up test (n=13)	p-value
Age (year-old)	52.5±9.2	52.9±14.8	0.933
Gender (male)	5 (29.4)	9 (69.2)	0.030
Body mass index (kg/m ²)	23.1±2.4	24.7±3.3	0.145
Cigarette smoking			0.567
Current smoker	1 (5.9)	2 (15.4)	
Past smoker	4 (23.5)	4 (30.8)	
Non-smoker	12 (70.6)	7 (53.8)	
Alcohol drinking			0.112
Heavy drinker	1 (5.9)	4 (30.8)	
Social drinker	9 (52.9)	7 (53.8)	
Non-drinker	7 (41.2)	2 (15.4)	
Upper gastrointestinal symptom	4 (23.5)	3 (23.0)	0.660
Recent medication(s)	5 (29.4)	1 (7.7)	0.156
Comorbidity			
Hypertension	4 (23.5)	5 (38.5)	0.376
Diabetes mellitus	0	3 (13.0)	0.070
Others	5 (29.4)	4 (30.8)	0.936
Follow-up period (months)	26.7±12.0	28.9±9.7	0.605
Initial PG I level (ng/mL)	45.9±13.1	49.9±17.8	0.481
Initial PG II level (ng/mL)	8.7±3.8	9.9±3.5	0.378
Initial PG I/II ratio	5.7±1.5	5.3±1.6	0.530

Values are presented as mean±standard deviation or n (%) unless otherwise indicated. Continuous variables are shown as mean value±standard deviation using the Student's t-test. Categorical variables are shown in frequency (%) using the Chi-square test or Fisher's exact test.

H. pylori, *Helicobacter pylori*; PG, pepsinogen.

자는 잠재적인 혈청항체 양성자로 취급해야 한다는 것을 알 수 있었다.

헬리코박터 파일로리균이 활동성 감염 상태일 때는 위점막 세포의 분비능이 상승하여 혈청 PG I과 PG II 수치가 상승하는데, 이 연구에서도 추적 검사상 혈청 전환이 있는 경우에는

첫 펩시노겐 검사 소견상 수치가 높은 경우가 많았다. 감염 후에 항체가 생성되어 혈청 검사상 양성으로 나오기까지 약 2개월 전후의 시간이 필요하다는 점을 감안할 때,¹⁸ 처음에 판정 오류로 나왔으나 추적 검사상 혈청 전환된 판정 오류자들은 첫 검사 당시에는 감염 초기의 상태였을 가능성이 높다.

Table 4. Findings of Subjects with a History of *H. pylori* Eradication

Subject (Gender/age)	Follow-up test finding of <i>H. pylori</i> serology test	Cigarette smoking	Follow-up (months)	Serum PG I level (ng/mL)		Serum PG II level (ng/mL)		Serum PG I/II ratio	
				Initial	Follow-up	Initial	Follow-up	Initial	Follow-up
F/41	Positive ^a	No	49	41.3	36.1 ↓	7.4	7.1 ↓	5.6	5.1
M/38	Positive ^a	Past	43	36.8	32.2 ↓	8.1	4.8 ↓	4.6	6.6
F/67	Positive ^a	No	12	27.0	21.8 ↓	8.2	8.1 ↓	3.3	2.7
F/66	Positive ^a	No	23	39.2	42.7	8.1	7.6	4.9	5.6
M/51	Positive ^a	No	18	53.7	51.6	8.7	9.2	6.2	5.6
M/74	Positive ^{a,b}	No	37	36.1	50.6 ↑	9.3	10.3 ↑	3.9	4.9
M/63	Equivocal ^b	Current	12	33.0	44.0 ↑	7.9	12.0 ↑	4.2	3.7
M/46	Equivocal ^b	Current	38	36.4	48.4 ↑	7.4	10.2 ↑	4.9	4.8
F/57	Equivocal	No	25	43.1	41.5	7.6	8.3	5.6	5.0
M/59	Equivocal	No	31	43.2	46.1	10.1	7.9	4.3	5.8
M/62	Equivocal	Past	47	57.6	61.6	8.2	6.6	7.0	9.3
M/61	Equivocal	Past	19	41.6	32.4 ↓	5.8	4.1 ↓	7.2	7.9
M/64	Negative	Past	36	47.1	44.5 ↓	7.7	3.0 ↓	6.1	14.8
M/39	Negative	No	48	47.7	55.9	10.1	8.5	4.7	6.6
M/65	Negative ^c	Past	38	76.3	71.5 ↓	14.6	13.8 ↓	5.2	5.2
M/64	Negative ^c	Past	18	87.3	74.4 ↓	14.6	12.7 ↓	6.0	5.9

Upward arrow (↑) indicates that there was a synchronous increase in serum PG I and PG II levels during the follow-up period, whereas downward (↓) indicates vice versa.

H. pylori, *Helicobacter pylori*; M, male; F, female; PG, pepsinogen.

^aSix subjects showed seroconversion at the follow-up test, although the initial serum PG I and PG II levels were low. Most showed decreasing trends of serum PG levels at the follow-up tests, suggesting that seroconversion is related to slow IgG clearance at posteradication period; ^bThree subjects showed increasing trends of serum PG levels at the follow-up tests, suggesting that there is a reinfection or recrudescence in these subjects; ^cTwo subjects showed seroreversion despite their high initial serum PG levels. Decreasing trends of serum PG I and PG II levels in these subjects suggest that initial equivocal test findings in these subjects were due to the delayed seroreversion after eradication.

위세포 분비능이 손상되지 않은 경우에는 균이 서식할 위내 환경이 조성되어 감염이 순조롭게 진행되므로, 궁극적으로는 판정보류자에서 항체 양성자로 판명된 것으로 해석된다.

혈청 항헬리코박터 파일로리 항체의 측정은 재감염을 진단하는 데도 유용하지만, 감염 후에 혈청항체 검사상 양성으로 보고될 수 있는 역치에 이르기까지는 수개월의 기간이 필요하다.¹⁸⁻²⁰ 검사 결과가 균의 양, 위염의 정도, 위세포 분비능, 위 내 pH 등에 따라 다르고, 개인별 면역단백의 생성 속도가 혈청항체 검사 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문이다.^{15,16,21,22} 이번에 관찰된 판정 보류자들도 대부분이 감염되었으나, 혈청 전환이 일어나기 전에 검사해서 일시적으로 판정 보류로 진단되었을 것으로 추정된다. 한국인의 경우, 40세부터 항체 양성자의 비율이 40세 미만의 성인에 비해서 유의하게 높아진다는 사실을 고려할 때,²³ 혈청 전환이 된 판정 보류자들이 많았다는 이번 연구 결과는 성인에서조차 감염이 드물지 않다는 것을 간접적으로 시사한다. 따라서 다른 국가들에 비해 덜 적극적인 우리나라의 헬리코박터 파일로리 감염과 치료지침에 대한 개정이 시급하다.^{24,25}

항체가 전환되지 않은 판정 보류자 40명 중에서 3명을 제외하고는 모두 혈청 PG I과 PG II 수치가 감소되어, 위 전반에 걸쳐 위축성 변화가 진행되었다는 것을 알 수 있었다.^{5,6}

이들의 평균 나이가 54세이고, 추적 검사상 펩시노겐 수치가 감소하는 경향을 보였다는 것은 제균 치료 과거력이 있는 10명을 제외한 나머지 27명도 이미 비가역적인 위암화 과정 (point of no return)을 넘어서는 기감염자일 가능성이 높다는 것을 의미한다. 과거에 다른 질병으로 항생제 치료를 받으면서 헬리코박터 파일로리균까지 제균되었을 가능성도 있으며, 심한 위축성 변화로 인해 자가소멸했을 가능성도 있다. 즉, 이들의 위점막 상태는 이미 심한 위축성 변화로 인해 위세포 분비능이 손상되었고, 헬리코박터 파일로리균이 서식할 만한 위내 환경이 조성되지 않았기에 추적 검사 시 혈청 전환을 보이지 않은 것으로 해석된다. 다른 증거로는 제균 치료의 과거력이 있는 13명 중 11명이 처음부터 감소된 혈청 펩시노겐 수치를 보였으며, 추적 검사에서도 지속적으로 감소하여 결국 1명은 혈청학적 위축성 위염까지 진행했다는 것이다. 13명 중 단 2명만이 제균 치료 후에도 지속적으로 정상적인 펩시노겐 수치를 보였다는 것은 오늘날 대부분의 한국인들이 비가역적인 단계에서 제균 치료를 받고 있음을 시사한다. 따라서 보다 이른 시기에 적극적으로 제균 치료하는 것이 시급하다.

비가역적인 단계로 진행하기 전에 제균 치료가 성공적으로 이루어진 경우에는 항체가 음성으로 변한 이후에도 위세포 분비능이 보존된다는 것을 이번 연구에서도 확인할 수 있었다.

혈청 펩시노겐 수치가 높음에도 불구하고 추적 항체 검사상 음성 소견을 보인 3명 중 2명은 모두 과거에 성공적인 제균 치료를 받은 과거력이 있었으며, 이들은 추적 검사상에서도 지속적으로 정상 범주의 PG I, PG II 수치를 보였다. 이는 비가역적인 단계에서 제균 치료가 된 경우에는 시간이 지나도 위축성 위염이 진행되지 않고 위세포 분비능이 정상적으로 유지된다는 사실을 입증한다. 한편, 제균 치료 과거력이 없는 나머지 1명은 혈청 펩시노겐 수치가 높음에도 불구하고 혈청 전환 없이 추적 항체 검사상 판정 보류 소견을 보였다. 25개월 후의 마지막 추적 검사상에서도 혈청 PG I, PG II 수치가 계속해서 높게 유지되었던 것으로 보아, 다음 추적 검사에서는 혈청 전환 소견을 보일 것으로 예상된다.

혈청 펩시노겐 수치가 낮음에도 불구하고 혈청 전환된 판정 보류자들을 조사한 결과, 대부분이 과거에 제균 치료를 받은 경우였다. 혈청 전환자 58명 중 제균 치료 과거력이 있는 6명은 나머지 52명에 비해서 낮은 혈청 펩시노겐 수치를 보이는 경향이 있었는데, 이는 제균 치료 후에 항체가 감소 중인 상태에서 판정 보류나 양성으로 잠시 판정된 것으로 추정된다. 성공적인 제균 치료 후에도 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체 검사는 오랜 기간 동안 양성으로 나올 수 있기 때문이다.^{19,20} 이들 대부분이 추적 혈청 펩시노겐 수치가 감소하는 경향을 보였으므로, 제균 치료를 받은 판정 보류자가 혈청항체 검사상 양성 소견이 나오더라도 재감염이나 균의 재활성화보다는 위양성의 가능성이 높다는 것을 의미한다.

제균 치료를 받은 과거력이 없는 판정 보류자 82명만을 분석했을 때, 혈청 전환을 보인 군과 아닌 군 간에 성별과 흡연력에서도 차이를 보였으나, 이는 가설 검정 시 발생할 수 있는 제2종 오류(type 2 error)에 의한 것으로 추정된다. 이 연구에서 제균 치료의 과거력이 있는 16명 중에 남성이 12명으로 많고 과거 흡연자의 비율이 37.5%로 높기에, 이들을 제외하고 나면 성별과 흡연 여부에 대한 검정력이 불충분해서 발생한 현상이다. 즉, 실제 존재하는 차이를 탐지할 수 있을 정도로 표본 크기가 크지 않기 때문에 발생한 검정 오류로 결과를 해석할 수 있다.

이 연구의 한계점은 헬리코박터 파일로리균의 진단에 있어 침습적 검사를 함께 시행하지 않았다는 점이다. 그러나 판정 보류 진단 시의 나이와 추적 검사상의 혈청 펩시노겐 수치의 감소 소견을 볼 때, 침습적 검사를 해도 위음성으로 나왔을 확률이 높았을 것으로 추정된다. 위축성 위염이 진행 중인 상태에서는 판정 보류 진단 당시의 침습적 검사가 음성으로 나온다고 해도 감염을 배제할 수 없으므로, 위 내시경 검사 시 일괄적으로 조직 검사를 시행했어도 이번 연구 결과가 크게 바뀌지는 않았을 것이다. 이 연구의 두 번째 제한점은 판정 보류 진단 당시, 다른 비침습적 검사인 요소호기 검사나 대변

항원 검사를 함께 시행하지 못했다는 것이다. 그러나 다른 검사법을 추가했다라도 혈청항체 검사상 판정 보류로 진단되는 한국인 성인의 비율이나 혈청 전환율이 달라지지는 않으므로, 이번 연구 결과로 인한 결론에는 변함이 없었을 것이다.

결론적으로, 한국인 성인의 3.8%가 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체 검사 시 판정 보류로 진단되며, 약 60%의 판정 보류자는 30개월 후에 양성으로 진단된다는 것을 알 수 있었다. 나아가서 혈청 전환을 보인 판정 보류자들의 혈청 PG I과 PG II 수치는 혈청 전환이 없는 군에 비해서 유의하게 높았으며, 이는 위세포 분비능이 손상되지 않을수록 혈청 전환될 가능성이 높다는 것을 시사한다. 따라서 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체 검사상 판정 보류로 진단된 한국인 중 혈청 펩시노겐 수치가 높은 성인은 잠재적인 항체 양성자로 취급해야 하며, 수년 안에 항체 전환될 가능성이 높으므로 주의해야겠다.

요 약

목적: 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체(anti-*H. pylori* IgG)와 혈청 펩시노겐 검사는 위암 선별 검사로 널리 사용되고 있으며, 혈청항체 검사상 양성도 음성도 아닌 항체가 측정되면 판정 보류(equivocal)라고 진단한다. 이 연구에서는 한국인 성인에서 혈청항체 검사상 판정 보류로 진단되는 비율을 조사하고, 판정 보류자의 추적 검사 결과와 연관 인자를 분석하였다. **대상 및 방법:** 2010년 1월부터 2016년 6월까지 본원에서 같은 날 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체와 펩시노겐 검사, 상부 위장관 내시경 검사를 받은 한국인 성인 중 혈청항체 검사가 판정 보류로 보고된 경우를 대상으로 하였다. 나아가서 판정 보류로 진단된 이듬해 이후에 본원에서 같은 방법으로 추적 검사한 결과를 분석하였다.

결과: 7,178명의 한국인 중 혈청 항헬리코박터 파일로리 항체상 판정 보류로 진단된 사람은 274명(3.8%)이었다. 이들 중 98명의 판정 보류자가 추적 검사를 받았으며, 58명에서 혈청항체 검사상 양성 소견을 보였다. 평균 추적기간은 30.6±12.4개월이었다. 혈청 전환을 보인 판정 보류자의 혈청 PG I ($p=0.023$)과 PG II ($p=0.036$)의 평균 수치는 혈청 전환이 없는 판정 보류자 추적군에 비해서 유의하게 높았다.

결론: 한국인 성인의 3.8%는 항헬리코박터 파일로리 항체 검사상 판정 보류로 보고되며, 이들 중 60%는 3년 안에 항체 검사가 양성으로 전환된다. 혈청 전환된 군에서의 높은 혈청 PG I과 PG II 수치는 위세포 분비능이 보존된 판정 보류자일수록 양성자로 전환될 가능성이 높다는 것을 의미한다. 따라서 혈청 펩시노겐 수치가 높은 판정 보류자는 잠재적인 항체 양성자로 취급해야 한다.

색인단어: 헬리코박터 파일로리; 펩시노겐; 혈청 검사

REFERENCES

1. Sung JK. Diagnosis and treatment of helicobacter pylori infection. *Korean J Med* 2015;89:149-156.
2. Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3132-3137.
3. Choi HS, Lee SY, Kim JH, et al. Combining the serum pepsinogen levels and helicobacter pylori antibody test for predicting the histology of gastric neoplasm. *J Dig Dis* 2014;15:293-298.
4. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982;83(1 Pt 2):204-209.
5. Samloff IM. Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1971;61:185-188.
6. Samloff IM, Liebman WM. Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1973;65:36-42.
7. Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med* 2016;31:835-844.
8. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-1604.
9. Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-791.
10. Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:306-314.
11. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138-141.
12. Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Cantet F, Mégraud F, Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs (GELD) for the Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD). Which test to use to detect helicobacter pylori infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003;98:291-295.
13. Korstanje A, van Eeden S, Offerhaus JA, et al. Comparison between serology and histology in the diagnosis of advanced gastric body atrophy: a study in a Dutch primary community. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:18-22.
14. Testoni PA, Bonassi U, Bagnolo F, Colombo E, Scelsi R. In diffuse atrophic gastritis, routine histology underestimates helicobacter pylori infection. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:234-239.
15. Tu H, Sun L, Dong X, et al. Serum anti-helicobacter pylori immunoglobulin G titer correlates with grade of histological gastritis, mucosal bacterial density, and levels of serum biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:259-266.
16. Chung HA, Lee SY, Moon HW, et al. Does the antibody production ability affect the serum anti-helicobacter pylori IgG titer? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:288-295.
17. Lee SY, Moon HW, Hur M, Yun YM. Validation of western helicobacter pylori IgG antibody assays in Korean adults. *J Med Microbiol* 2015;64(Pt 5):513-518.
18. Kamada T, Hata J, Manabe N, et al. Can dental treatment be the infection route of H. pylori transmission in adults? Three cases of acute gastric mucosal lesions after dental treatment. *Dig Endosc* 2007;19:32-35.
19. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of Helicobacter pylori IgG serology after eradication and reinfection rate of H. pylori in South Korea. *Helicobacter* 2008;13:288-294.
20. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Clinical significance of IgG antibody titer against helicobacter pylori. *Helicobacter* 2009;14:231-236.
21. Lee OJ, Lee EJ, Kim HJ. Correlations among gastric juice pH and ammonia, helicobacter pylori infection and gastric mucosal histology. *Korean J Intern Med* 2004;19:205-212.
22. Huang RG, Xiao HL, Zhou B, et al. Serum pepsinogen levels are correlated with age, sex and the level of helicobacter pylori infection in healthy individuals. *Am J Med Sci* 2016;352:481-486.
23. Lee SP, Lee SY, Kim JH, et al. Correlation between helicobacter pylori infection, IgE hypersensitivity, and allergic disease in Korean adults. *Helicobacter* 2015;20:49-55.
24. 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.
25. Lee SY. New guidelines for helicobacter pylori treatment: comparisons between Korea and Japan. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:151-157.