

소아에서 *Helicobacter pylori* 감염과 장관 외 증상들

경상대학교 의학전문대학원 소아과학교실, *미생물학교실

박지숙 · 서지현 · 윤희상 · 강형련* · 백승철* · 이우곤* · 조명제* · 이광호*

Helicobacter pylori Infection and Extraintestinal Manifestations in Children

Ji Sook Park, M.D., Ji-Hyun Seo, M.D., Ph.D., Hee-Shang Youn, M.D., Ph.D.,
Hyung-Lyun Kang, Ph.D.*, Seung-Chul Baik, M.D., Ph.D.*, Woo-Kon Lee, Ph.D.*,
Myung-Je Cho, Ph.D.* and Kwang-Ho Rhee, M.D., Ph.D.*

Departments of Pediatrics and Microbiology*, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) may be one of the most common pathogen in gastrointestinal tract. Although several recent articles have reported a decline in the prevalence of *H. pylori* infection in both children and adults over the last several years, *H. pylori* infection usually occurs early in life and persists for a long time. The role of *H. pylori* in some digestive diseases, such as gastritis, ulcer and gastric cancer has been well established. And the possible role of *H. pylori* as a trigger for some extraintestinal diseases in children and adults has been considered in the last year. *H. pylori* infection might be associated with refractory iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, growth retardation and obesity etc, directly or indirectly. Most of the studies are classified as epidemiological, clinical researches about effects on extraintestinal manifestations after eradication, or case reports. This review describes the possibility of association with several extraintestinal diseases and *H. pylori* infection and their possible mechanisms based on reported studies in the world and our several studies, even though there are still many conflicting results about that. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 14(Suppl 1): S1~S8)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Extraintestinal, Manifestation

서 론

접수 : 2011년 12월 13일, 수정 : 2011년 12월 26일, 승인 : 2011년 12월 28일
책임저자 : 윤희상, 660-751, 진주시 칠암동 92
경상대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실
Tel: 055-750-8158, Fax: 055-752-9339
E-mail: hsyoun@gnu.ac.kr

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2010-0011777).

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 1983년 Warren과 Marshall에 의해서 처음으로 위전정부의 조직 생검에서 분리된 이후로 위염과 소화 궤양, 위암의 주요 인자 중 하나로 알려져 있다. *H. pylori*는 또한 전 세계적으로 가장 흔한 장관 감염의 원인 중 하나이기도 하다. *H.*

*pylori*가 발견된 이후 몇몇 연구자들은 군과 숙주의 관계에서 발현되는 면역 반응들을 연구해 왔으며, *H. pylori* 감염에 의한 면역 반응이 위의 국소적인 손상뿐만 아니라 전신적인 면역 반응을 유발하여 위장관 외

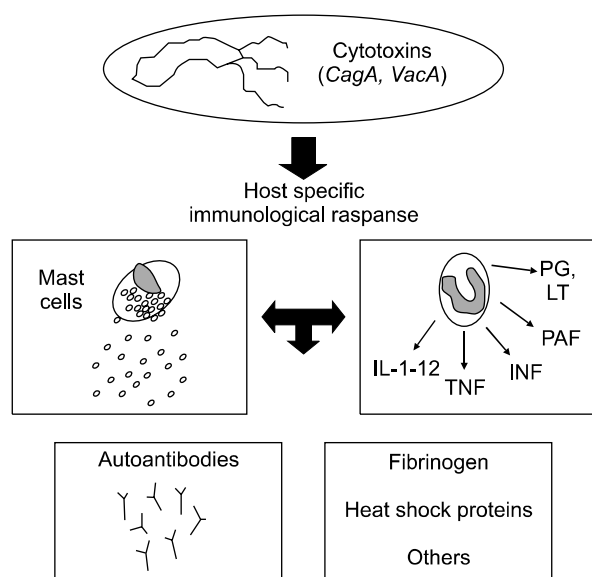


Fig. 1. Schematic representation of the substances released by the immune system following gastric colonization by *Helicobacter pylori*²⁾. TNF: tumor necrosis factor, PAF: platelet activating factor, LT: leukotriene, PG: prostaglandin, IL: interleukin, INF: interferon.

질환의 임상 경과에도 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 제시하였다¹⁾. β 용혈성 연쇄구균의 감염이 류마티스 열, 사구체 신염 등과 같은 이후, 편도 이외의 증상을 유발하는 것과 마찬가지로 *H. pylori* 감염이 위점막에 감염되고, 점막을 손상시킬 때 발생하는 여러 다양한 cytokines, proinflammatory substance들에 의해, 또는 군과 숙주의 일정부분 닮은 꼴에 의한 교차 반응에 의해 위장관 외의 증상이 발생할 수 있다는 것이다(Fig. 1)²⁾. 성인에서 위장관 외 질환으로 신경학적 질환, 허혈성 심혈관 질환, 피부 질환, 알레르기성 질환, 혈액학적 질환 등이 *H. pylori* 감염과 연관성이 있을 수 있다. 소아에서도 마찬가지로 철결핍성 빈혈과 특발성 혈소판 감소증 등 혈액학적 질환과 더불어 저신장, 설사, 음식 알레르기 등이 *H. pylori* 감염과 연관이 있을 수 있다³⁾. 소아에서 *H. pylori* 감염과 연관 가능성이 제기되고 있는 질환들에 대해 문헌 고찰과 경상대학교 의학전문대학원 소아과학교실과 미생물학교실에서 연구한 결과들을 함께 살펴보고자 한다.

본 론

1. 철결핍성 빈혈

H. pylori-양성인 소아에서 철분 결핍과 철결핍성 빈

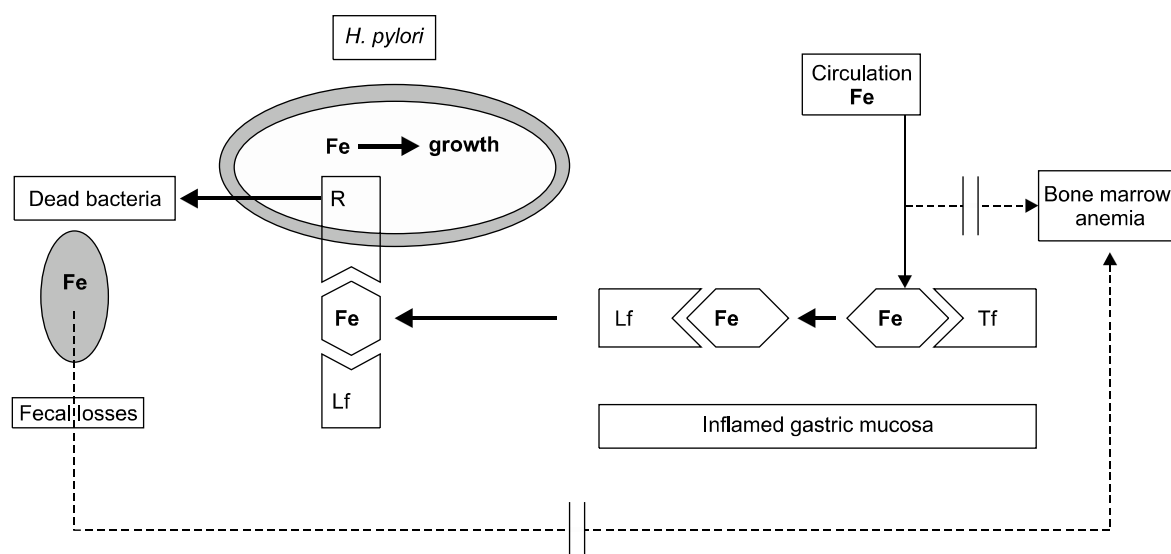


Fig. 2. Possible physiopathologic mechanism of the anemia⁷⁾. Lf: lactoferrin, Tf: transferring, R: outer membrane receptor.

혈의 유병률이 *H. pylori*-음성인 소아보다 높고, *H. pylori*에 감염된 소아에서 더 낮은 저장철을 보이고, 불응성 빈혈(refractory anemia) 소아에게 *H. pylori* 제균 치료를 했을 때 짧은 시간에 혈액학적 지표가 호전되었다는 보고 등으로 미루어 *H. pylori* 감염은 다른 원인으로 설명이 되지 않는 불응성 철결핍성 빈혈의 가능한 원인 중 하나일 수 있겠다^{4~6}. *H. pylori* 감염과 불응성 철결핍성 빈혈의 병인은 아직 불명확하지만, 감염으로 인한 만성 미란성 위염에 의한 잠혈 손실, 위산 저하와 ascorbic acid 농도 감소에 의한 철 흡수의 감소, 그리고 군에 의해 lactoferrin에 결합된 철의 흡수와 철의 사용이 증가되어 철결핍성 빈혈이 발생할 수 있다(Fig. 2)^{7,8}.

대부분의 성인을 대상으로 한 연구들은 철결핍성 빈혈의 혈청지표로 저장 철인 ferritin을 사용하여 보고하였는데, 군 감염 자체만으로 급성 활성 물질인 ferritin이 상승할 수 있기 때문에 *H. pylori* 감염과 철 결핍성 빈혈의 연관성에 대한 지표로서 제한이 있을 수 있다⁹. 염증성 질환에서도 영향을 덜 받는 철 대사 이용이나 저장에 관련된 가용성 트랜스페린 수용체(soluble serum transferring receptor, sTfR) 농도가 청소년기 철분 결핍이 있는 *H. pylori* 감염자에서 혈청 트랜스페린과 철이 정상 범위에 있었음에도, 비 감염자보다 의미 있게 높은 것을 관찰하였고 최와 손¹⁰, 최¹¹는 소아에서 sTfR의 농도가 *H. pylori* 감염이 있는 소아에서 철 결핍 상태를 더욱 잘 반영한다고 보고하였다.

본 교실에서는 연령별, 성별로 *H. pylori* 감염과 혈액

학적 인자(Hb, MCV, MCH) 등을 조사하였는데, 12세와 18세 사이의 여아들에서 *H. pylori* 감염의 정도(신속 요소 반응 검사의 변화 시간)가 심할수록 혈액학적 인자와 역의 관계를 보였다. 그러나 이 연령의 여아들의 월경의 유무, 영양학적 상태, 식이 등의 변수를 고려하지 않은 제한점이 있다¹². 또한 철결핍성 빈혈이 있는 6개월에서 24개월의 영유아들을 대상으로 하여 *H. pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA) 항원을 이용한 면역블롯팅법으로 *H. pylori* 감염군과 비 감염군에서 혈색소와, 혈청 ferritin과 함께 sTfR, hepcidine, IL-6 등을 조사하였는데, 혈청 ferritin과 혈색소가 의미 있게 낮았고 sTfR 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 철분의 상태를 벗어나 빈혈이 있는 영유아에서 *H. pylori* 감염의 유병률은 차이가 없었지만 철 결핍성 빈혈군에서 군 감염 여부에 따라 혈청 ferritin과 혈색소가 의미 있게 낮은 것으로 보아 군 감염이 철 결핍 상태를 악화시켜 빈혈을 더 심하게 할 수 있을 것으로 예상된다. 본 연구의 제한점은 환자수가 부족한 점, 식이를 고려하지 않은 것이다¹³.

H. pylori 감염이 혈액학적 인자에 부정적인 영향을 줄 수 있다는 것은 여러 연구들을 통하여 증명되어 왔으나 왜 감염된 모든 사람들에게서 철 결핍성 빈혈이 발생하지는 않는가라는 물음에 대하여는 명백한 해답은 없는 것 같다. 경제 사회적 인자, 영양 상태, 치료에 대한 순응도 등의 교란 변수를 고려해야 할 것이며, 아마도 특정 군주와 숙주의 철분 요구량 등이 철 결핍성

Table 1. Potential Association between *Helicobacter pylori* Infection and Iron-deficiency Anemia according to the Six Parameters in Infants and Children¹³⁾

Parameters	AI		IDA		Nor		UCA	
	HP +	HP -	HP +	HP -	HP +	HP -	HP +	HP -
No. of subjects	8	13	7	13	20	40	7	27
Age (months)	10.3 (4)	13.3 (4.9)	11.1 (7.0)	11.9 (3.5)	13.8 (7.0)	14.25 (4.8)	10.8 (5.6)	11.8 (4.2)
Hb	9.1 (1.1)	9.1 (1.4)	7.1* (0.8)	8.1 (0.89)	11.7 (0.59)	12.0 (0.76)	9.6 (0.6)	8.9 (0.9)
SF	253.2 (229.2)	132.1 (98)	3.2* (1.6)	6.7 (3.2)	102 (104)	89.5 (114)	23.9 (2.3)	26.4 (8.9)
STfR	3.5 (1.3)	4.1 (3.7)	13.6 (6.4)	10.5 (3.1)	3.96 (1.54)	4.61 (4.39)	4.8 (2.7)	6.0 (2.1)
Prohepcidin	219.3 (58.6)	190.4 (73.4)	232.9 (154)	274 (171.3)	325 (118)	295 (130)	352.9 (215)	256.6 (102)
IL-6	5.8 (7.6)	6.3 (9.5)	3.65 (6.6)	2.68 (7.1)	5.39 (11.9)	5.38 (11.8)	2.5 (4.6)	1.11 (1.91)
CRP	15.8 (16.8)	43.8 (51.2)	3.85 (1.64)	12.1 (13.2)	16.2 (22.5)	18.0 (32.1)	17.1 (17.3)	18.6 (19.1)

Data presented as means±SD (standard deviation). IDA: Iron deficiency anemia, AI: anemia of inflammation, Nor: normal control, UCA: unclassified anemia, * $p < 0.05$

빈혈의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추측된다⁷⁾.

2. 특발성 혈소판 감소성 자반병(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)

H. pylori 감염이 ITP의 발병에 영향을 주는가? ITP와 *H. pylori* 감염에 대한 메타 분석에서 감염 양성인 환자가 3배 많았으며, 감염 여부에 상관 없이 모두 제균 치료를 받았고, 군 양성인 ITP 환자에서 혈소판이 확연히 상승하는 것을 관찰하였다(14.5배, 95% CI 4.2~83.0)¹⁴⁾. 그러나 소아 ITP 환자에서는 군 감염과의 연관성에 대한 연구 결과들이 일정하지 않다. 태국 ITP 소아들을 대상으로 한 연구에서는 제균 치료가 혈소판 수의 회복에 영향이 없었다고 했고¹⁵⁾, 이탈리아 만성 ITP 소아들을 대상으로 한 연구에서는 제균 치료 후에 혈소판 수가 의미 있게 상승했다고 보고하였다¹⁶⁾.

본 교실에서는 스테로이드와 면역 글로불린, 혈소판 수혈력이 없는 급성 ITP (AITP), 만성 ITP (CITP)와 대조군에서 CagA 항원에 대한 면역블롯팅과 ELISA 법을 사용하여 *H. pylori* 감염과 소아 ITP와의 관계를 조사하였는데, 군 감염률이 ITP 환자군에서 높았고(62.5%, 39%, $p=0.025$), 군 감염의 정도와 혈소판 감소의 정도가 유의한 관계를 보이는 것을 관찰하였다. 제균 치료는 하지 않았고 AITP와 CITP군 간의 ELISA OD 값, 혈소판 수의 차이는 없었다(unpublished data).

최근까지 논문들은 군 감염률, 제균 치료의 효과 등으로 *H. pylori* 감염이 ITP의 발생에 영향을 미칠 수 있다고 제시하고 있지만 *H. pylori*가 위장관의 흔한 감염 균이라는 점, ITP 특성상 자연 호전을 보이는 경우가 드물지 않다는 제한점이 있다.

Scandellari 등¹⁷⁾은 성인 ITP 환자에서 제균 치료에 반응이 있었던 군에서 CagA 항체를 가진 환자가 많았고 (83%, 12.5% of cases), CagA 항체를 가진 *H. pylori*에 감염된 ITP 환자들에게는 제균 치료를 고려해야 한다는 연구 결과를 발표하였다. CagA가 인간 혈소판 펩티드와 유사성은 없었지만 혈소판의 glycoprotein 1b (GP1b) 수용체의 일부분이 *H. pylori* J99의 Vacuolating cytotoxin A (VacA)와 일정 부분 구조적으로 닮았으며, 모든 CagA 양성 *H. pylori*는 vacuolating toxin을 분비하기 때문에 구조적인 유사성으로 인해 면역학적 교차 반응이 나타나 ITP가 발생할 수 있다고 하였다. UreB와

GPIIIa도 교차 반응이 일어남을 발견하였다¹⁸⁾.

H. pylori 감염이 ITP의 발병에 관여하는 가능한 기전들로 군의 직접적인 영향, 군 감염 후 발생하는 염증인자들(inflammatory mediator)에 의한 전신적인 영향 또는 앞서 기술하였던 군과 숙주 항원 사이의 분자적 유사성으로 인한 교차 반응이 제시되고 있다¹⁾. 소아에서는 성인과 달리 *H. pylori* 감염과 ITP 관계에 대한 연구들이 상반된 결과들을 보이는데, 이는 최근까지 소아 대상의 연구가 적었고 연구에 포함된 소아 환자의 수가 적고, *H. pylori* 감염률이 지역에 따라 많은 차이를 보이기 때문에 지역에 따른 감염률과 군주의 차이점도 고려해야 할 것으로 보인다. 자연 호전을 보이는 ITP가 드물지 않기 때문에 소아 ITP 환자에서 군 감염과 연관성 연구는 대단위 연구와 상기 조건들을 고려한 연구들이 필요할 것으로 생각한다.

3. 두통

H. pylori 감염과 일차성 두통의 연관성에 대해서 Gasbarrini는 일차성 두통이 있는 환자들의 40%에서 요소 호기 검사가 양성이었으며, 군 감염 양성인 군에서 전구 증상 없는 편두통이 많았으며 제균 치료 후에 86%에서 두통의 정도, 빈도 등이 호전을 보였다고 하였다¹⁹⁾. 그리고 Yiannopoulou 등은 전구 증상이 없는 편두통 환자군과 대조군들 사이의 군 감염률을 요소호기검사와 조직학적 검사로 조사하였는데, 환자군에서 유의하게 군 감염률이 높았다고 보고하였다²⁰⁾. 이는 *H. pylori* 감염 후 발생하는 지속적인 면역학적, 염증 반응으로 인하여 발생하는 cytokine, prostaglandin, leukotriene 등 다양한 혈관활동성 물질(vasoactive substances)들이 직접적이거나 간접적인 방법으로 기능성 혈관 질환에 영향을 끼쳐 편두통의 발병에 기여할 수 있을 것이라고 판단하고 있다²¹⁾.

그러나 Pinessi 등은 환자-대조군 연구에서 요소호기 검사로 조사한 *H. pylori* 감염률은 편두통 환자군과 대조군에서 차이가 없었고(30.1%, 31.1%), 만성 군 감염의 편두통에 대한 odds ratio도 0.96으로, 만성 군 감염이 편두통의 임상 양상에 영향을 주지 않을 것이라고 보고하였다²²⁾.

소아에서도 두통은 비교적 흔한 증상이지만, *H. pylori*와의 연관성에 대한 연구는 드물다. 그리스의 31명의

편두통 환아들을 대상으로 한 조직학적 균 감염률 연구에서는 감염률이 22.6% (7명)로 Mavromichalis 등은 감염과, 날문방 위염, 편두통과의 연관성에 대해 부정적이었으나 만성 반복성 복통과 편두통과의 강한 연관성이 있음을 보고하였다²³⁾.

본 교실에서는 *H. pylori* 감염이 있는 두통 환아군에서 감염이 없는 두통 환아군과 대조군에 비하여 십이지장 점막의 비만세포가 의미 있게 증가되어 있는 것을 관찰하였다($p=0.000$). 본 연구에서는 두통이 없는 *H. pylori* 감염이 있는 환자군을 포함시키지 않았다. *H. pylori* 감염과 십이지장 비만 세포의 증가, 그리고 두통의 상관 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다²⁴⁾.

소아에서 두통과 *H. pylori*의 연관성에 대한 연구가 많지 않고, 성인 연구에서도 과연 두통이 제균 치료를 통해 호전이 되었는지 인과 관계가 불확실하며, 제균 치료가 *H. pylori* 외 두통을 유발할 수 있는 부비동염 등의 다른 감염에도 영향을 줄 수 있기 때문에 *H. pylori* 감염군과 비감염군을 대상으로 한 이중 맹검 연구가 필요할 것으로 생각한다²¹⁾.

4. 성장 지연(growth retardation)

*H. pylori*는 흔한 위장관 감염균이며, 일반적으로 소아기에 감염이 이루어진다. 일단 감염되면 자연 소실은 매우 드물고 앞서 기술하였듯이 위장관계뿐만 아니라 여러 임상적 문제점들과 연관되어 있을 수 있다. 최근에는 소아기의 만성적인 균 감염이 설사, 영양 실조 및 성장 지연에도 영향을 줄 수 있다는 보고들이 있다^{25,26)}.

가능한 기전으로는 *H. pylori* 감염 자체가 소아에서 특히 1세 미만의 영유아에서 설사의 위험 요인으로 작용할 수 있으며, 이로 인해 영양 부족을 초래하고, 성장을 방해할 수 있다는 것과²⁷⁾ 균 자체보다는 감염에 의해 발생한 철 결핍성 빈혈이 성장을 지연시킬 수 있다는 것이다²⁸⁾. 그리고 *H. pylori* 감염이 식욕을 조절하는 ghrelin과 leptin의 분비에 관여하여 성장 속도에 영향을 줄 수 있다고 하였는데, Pacifico 등은 사춘기 전 소아들에서 혈청 ghrelin의 농도가 *H. pylori* 연관 위염의 정도와 역의 관계에 있고, 제균 치료 후에 체질량 지수가 의미 있게 상승하였고, ghrelin 농도는 감소하고, leptin 농도는 증가하였다고 보고하였다²⁹⁾.

H. pylori 감염은 지역적, 경제적, 위생적인 환경과 함

께 거주하는 가족 구성원 및 수에 영향을 받고, 성장은 성별, 연령, 부모의 경제력, 유전적 소인 등에 의해서 영향을 받기 때문에 *H. pylori* 감염과 성장의 연관성에 대한 연구는 상기 교란 변수들을 보정할 수 있는 충분히 잘 설계된 대단위 연구가 필요할 것으로 생각한다.

5. 만성 두드러기(chronic urticaria)

만성 두드러기는 6주 이상 지속되는 소양성 팽진을 특징으로 하는 피부 질환이다. 두드러기와 혈관 부종은 인구의 약 20% 정도에서 일생에 한 번은 경험하며, 여전히 원인이 불명확하고 치료가 어려운 질환 중의 하나이다. 유발 인자들로는 감염에서부터 악성 종양까지 다양한데, 그 중 감염성 원인 중 하나로 *H. pylori*가 제시되었다³⁰⁾. 몇몇 연구들이 *H. pylori*와 만성 두드러기가 역학적 관계가 있고, 제균 치료 후 증상을 호전을 보였다고 보고하였다^{31~33)}. 제시된 기전으로 균 감염으로 인해 위의 혈관 투과성이 증가하게 되어 감염된 숙주가 소화관의 알레르겐에 노출될 여지가 많아지고, 이로 인해 *H. pylori*에 대한 IgE가 만들어지게 되어 두드러기를 유발할 수 있다는 것인데 두드러기는 IgE-연관 과민 반응 이외에도 보체 연관, 자가 항체 등이 작용할 수 있으므로 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다³⁴⁾.

상기 연구 결과들과 상반되는 보고들도 다수 있는 바 여전히 두드러기와 상관 관계에 대하여는 논쟁의 여지가 있다^{35,36)}. 소아에서 연구는 드물었으며, 만성 두드러기의 원인에 대한 연구에서 언급된 바 있으나 연관이 있다고 결론을 짓기에는 포함된 환자 수가 적었다^{37,38)}.

앞서 기술하였던 성인 연구에서도 제균 치료에 사용한 약제와 치료 기간, 지역별 모집단의 차이들이 있었으므로 두드러기와 연관 가능성을 연구하기 위해서는 진단 방법, 치료 방법 등을 통일한 대단위 연구가 필요할 것으로 생각한다.

6. Henoch-Schoenlein purpura (HSP) and IgA 신병증

HSP는 작은 혈관의 백혈구과피 혈관염(leukocytoclastic vasculitis)으로 피부, 위장관, 관절과 신장 증상을 보이는 질환이다. 혈관벽과 신장의 메산지움에 IgA1이 침착함으로써 임상 증상이 발현된다³⁹⁾. 발병 기전은 매우 다양하며 감염 특히 group A β hemolytic Strepto-

coccus나 약물 알레르기 등이 관여한다고 여겨지고 있지만 여전히 명백하지 않다⁴⁰⁾. *H. pylori* 감염과 관련될 수 있는 피부 증상으로 앞서 ITP와 만성 두드러기에 대해 설명하였는데, 최근 HSP의 발병과 관련이 있을 수 있다는 증례 보고들이 있었다^{41,42)}. HSP는 IgA 신병증과 임상적, 조직학적 양상에서 일치하는 부분이 많다⁴³⁾. IgA 신병증은 흔한 사구체신염이며, IgA가 사구체 사 이질에 침착되는 것이 특징이다. Barratt 등은 IgA 신병 증 환자에서 *H. pylori* 감염이 IgA1 항체 반응을 악화시킬 수 있다고 하였고⁴⁴⁾, 이는 *H. pylori* 감염이 숙주의 비 정상적인 면역 반응을 유발할 수 있다는 가능성을 뒷받 침할 수 있을 것이다. 그러나 HSP와 관련 가능성에 대 한 연구는 아직까지 몇몇 증례 보고들에 의존하고 있 어, randomized controlled trial 이 필요할 것으로 생각한 다.

결 론

앞서 기술한 질환들 외에도 여전히 논란의 여지는 있지만 아토피 피부염, 천식, 음식 알레르기 등의 알레 르기성 질환과 성인에서 각종 혈관 질환, 면역학적 질 환 및 비만에 대한 연관성도 제시되고 있다. 위축성 위 염, 감염이 있는 동안 발생하는 위의 혈관 투과성의 증 가, 염증 전달물질(inflammatory mediator), 분자적 유사 성(molecular mimicry), 전신적 면역 반응으로 가능한 기전을 설명하기 위해 노력하고 있다. 그러나 증례 보 고, 적은 환자 수, 치료 반응에 대한 무작위적이지 않은 방법(non-randomised trial)에 의한 연구 보고들은 논란 의 여지가 있을 것으로 생각된다.

Mastricht III consensus 에 따르면 설명되지 않는 철 결핍성 빈혈과 특발성 혈소판 감소성 자반증은 *H. pylori*와 연관이 있을 수 있고, 이 중 감염 환자에서는 궤양과 MALT 임파종과 더불어 제균 치료를 권장하였 다. 소아에서도 불응성 철결핍성 빈혈인 경우 감염 여 부를 판단하고 제균 치료를 권장하였으나 연관 질환들 을 반드시 배제하여야 한다고 권고하였다⁴⁵⁾.

*H. pylori*는 세계적으로 가장 흔한 위장관계 감염균 중 하나이다. 국내에서 감염률이 최근 감소하고 있는 추세이지만⁴⁶⁾ 한 번 감염되면 자연 치유가 힘들고 만성 감염 상태를 유지하는 경우가 드물지 않으며 일부에서

위암을 일으킬 수 있고, 다양한 위장관외 질환들과 동 시에, 또는 원인 중 하나로, 질병 발현의 촉진 인자로서 작용할 수 있는 가능성이 있으므로 지속적인 연구가 필 요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G, Menard A. *Helicobacter pylori* and extragastric disease-other Helicobacters. *Helicobacter* 2003;8:68-76.
- 2) Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, Ojetto V, Candelli M, Torre ES, et al. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999;45(Suppl 1):9-12.
- 3) Sherman PM, Lin FY. Extradigestive manifestations of *Helicobacter* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005;19:421-4.
- 4) Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis* 2009;199:652-60.
- 5) Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, Kotiloglu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38: 146-51.
- 6) Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of *Helicobacter pylori* eradication. *Blood Cells Mol Dis* 2007;38:45-53.
- 7) Barbino A. *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter* 2002;7:71-5.
- 8) DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005;100:453-9.
- 9) Choi JW. Does *Helicobacter pylori* infection relate to iron deficiency anemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatr* 2003;92:970-2.
- 10) Choi JW, Son BK. Soluble transferrin receptor concentration is not superior to log ferritin for evaluating erythropoiesis in adolescents with iron deficiency anemia. *Clin Chim Acta* 2005;355:83-9.
- 11) Choi JW. Sensitivity, specificity, and predictive value of serum soluble transferrin receptor at different stages of iron deficiency. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35:435-9.
- 12) Goo SI. Relationship between complete blood cell count

- profiles and histopathologic changes of gastric mucosa in children(dissertation). Jinju: Gyeongsang National Univ., 2005.
- 13) Son MH, Yeom JS, Park JS, Park ES, Seo JH, Lim JY, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anemia in infants and children. Korean J Pediatr 2009;52:544-8.
 - 14) Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. Haematologica 2009;94:850-6.
 - 15) Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, et al. Absence of platelet recovery following *Helicobacter pylori* eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial. Pediatr Blood Cancer 2009;53:72-7.
 - 16) Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Hematology 2009;14:282-5.
 - 17) Scandellari R, Allemand E, Vettore S, Plebani M, Randi ML, Fabris F. Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20:108-13.
 - 18) Bai Y, Wang Z, Bai X, Yu Z, Cao L, Zhang W, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2009;89:142-9.
 - 19) Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Ojetti V, Franceschi F, Di Campli C, et al. *Helicobacter pylori* and primary headache. Gastroenterol Int 1997;10:11-3.
 - 20) Yiannopoulou KG, Efthymiou A, Karydakis K, Arhimandritis A, Bovaretos N, Tzivras M. *Helicobacter pylori* infection as an environmental risk factor for migraine without aura. J Headache Pain 2007;8:329-33.
 - 21) Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction. Dig Dis Sci 1999;44:229-36.
 - 22) Pinessi L, Savi L, Pellicano R, Rainero I, Valfrè W, Gentile S, et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection and migraine: a case-control study. Headache 2000;40:836-9.
 - 23) Mavromichalis I, Zarakoulas T, Giala MM. Migraine of gastrointestinal origin. Eur J Pediatr 1995;154:406-10.
 - 24) Choi MB. Cellular changes in the gastroduodenal mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection in children with headache(dissertation). Jinju: Gyeongsang National Univ., 2003.
 - 25) Soylu OB, Ozturk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. Eur J Pediatr 2008;167:557-62.
 - 26) Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fonham E, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:614-9.
 - 27) Passaro DJ, Taylor DN, Meza R, Cabrera L, Gilman RH, Parsonnet J. Acute *Helicobacter pylori* infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children. Pediatrics 2001;108:E87.
 - 28) Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. Arch Dis Child 2000;82:136-40.
 - 29) Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferrara E, Schiavo E, Bonamico M, et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children. Eur J Endocrinol 2008;158:323-32.
 - 30) Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:387-96.
 - 31) Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. Int J Dermatol 2009;48:464-9.
 - 32) Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. Helicobacter 2007;12:567-71.
 - 33) Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. J Gastroenterol 2004;39:827-30.
 - 34) Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. Eur J Dermatol 2009;19:431-44.
 - 35) Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. Int J Dermatol 2000;39:446-52.
 - 36) Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunali S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol 2005;44:993-5.
 - 37) Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol 2004;21:102-8.

- 38) Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
- 39) Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999;78:395-409.
- 40) Ana CHH, Nina B, Sergij G, Manfred VS, Herman H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic disease. *Eur J Dermatol* 2009;19:431-44.
- 41) John RM, James WP, Erin ST, Jeffrey W, Frank TS. Henoch-Schonlein purpura associated with *Helicobacter pylori* infection in a child. *Pediatric dermatology* 2008; 25:630-2.
- 42) Kellerman P. Henoch-Schonlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis* 2006;48:1009-16.
- 43) Davin JC, ten Berg IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
- 44) Barratt J, Bailey EM, Buck KS, Mailley J, Moayyedi P, Feehally J, et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal *Helicobacter pylori* infection in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1049-57.
- 45) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
- 46) Lee SY, Ko JS, Seo JK. Changes in the prevalence of biopsy-proven *Helicobacter pylori* Infection in Korean children with functional recurrent abdominal pain over the last 18 years. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 12:150-5.