

## 소아에서 4제요법 후 enzyme immunoassay에 의한 *Helicobacter pylori* 대변 항원 검출법의 유용성에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

양 혜 란 · 서 정 기

### Role of enzyme immunoassay for the Detection of *Helicobacter pylori* Stool Antigen in Confirming Eradication After Quadruple Therapy in Children

Hye Ran Yang, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) enzyme immunoassay is a non-invasive test for the diagnosis and monitoring of *H. pylori* infection. But, there are few validation studies on the HpSA test after eradication in children. The aim of this study was to assess the diagnostic accuracy of HpSA enzyme immunoassay for the detection of *H. pylori* to confirm eradication in children.

**Methods:** From January 2001 to October 2003, 164 tests were performed in 146 children aged 1 to 17.5 years (mean  $9.3 \pm 4.3$  years). *H. pylori* infection was confirmed by endoscopy-based tests (rapid urease test, histology, and culture). All *H. pylori* infected children were treated with quadruple regimens (Omeprazole, amoxicillin, metronidazole and bismuth subcitrate for 7 days). Stool specimens were collected from all patients for the HpSA enzyme immunoassay (Primier platinum HpSA). The results of HpSA tests were interpreted as positive for  $OD \geq 0.160$ , unresolved for  $0.140 \leq OD < 0.160$ , and negative for  $OD < 0.140$  at 450 nm on spectrophotometer.

**Results:** 1) One hundred thirty-one HpSA tests were performed before treatment. The result of HpSA enzyme immunoassay showed three false positive cases and one false negative case. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of HpSA enzyme immunoassay before treatment were 96.4%, 97.1%, 90%, and 99%, respectively. 2) Thirty-three HpSA enzyme immunoassay were performed at least 4 weeks after eradication therapy. The results of HpSA enzyme immunoassay showed two false positive cases and one false negative case. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value after treatment were

접수 : 2004년 8월 26일, 승인 : 2004년 9월 16일

책임저자 : 서정기, 110-740, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-760-3571, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@snu.ac.kr

88.9%, 91.7%, 80%, and 95.7%, respectively.

**Conclusion:** Diagnostic accuracy of the HpSA enzyme immunoassay after eradication therapy was as high as that of the HpSA test before eradication therapy. The HpSA enzyme immunoassay was found to be a useful non-invasive method to confirm *H. pylori* eradication in children. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 7: 153~162**)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*, *H. pylori* stool antigen (HpSA) enzyme immunoassay, Eradication, Children

## 서 론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 위점막에 감염을 일으키는 나선형 세균으로서 주로 소아기에 감염이 되는데<sup>1-3</sup>, 자연치유되는 경우가 거의 없어서 이에 대한 적절한 치료를 하지 않으면 평생 감염이 지속 되게 된다<sup>4</sup>.

*H. pylori*는 사람에서 만성 위염, 소화성 궤양을 일으킬 수 있는 주요 원인균으로서 위암, 점막연관 림프조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)과 연관 있는 것으로 알려져 있고<sup>5,6</sup>, 위장관 외의 증상으로 철결핍성 빈혈, 단백소실성 장염 등을 유발할 수 있다. 따라서 소아 연령에서 *H. pylori*의 감염을 간편하면서도 정확하게 진단하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

*H. pylori*의 진단은 내시경 검사를 시행하여 얻은 조직을 이용한 신속 요소분해효소 검사(rapid urease test), 조직 배양 검사 그리고 조직학적으로 특수 염색(Warthin-Starry silver stain, Genta stain, Giemsa stain)을 시행하여 진단하는 방법이 기본이다. 이러한 내시경적 진단법은 침습적인 기술인 까닭에 *H. pylori* 감염이 의심되는 모든 소아에게 매번 적용하기에는 어려움이 있으며, 특히 감염이 확인되어 제균치료를 받았던 환아에서 제균 여부를 확인하기 위하여 동일 기술을 반복 시행하는 것은 쉽지 않다고 하겠다.

이로 인해 소아에서는 *H. pylori* 감염을 진단하고 추적 관찰하는 방법으로서 내시경 검사보다는 보다 시술이 매우 용이하고 쉽게 시행할 수 있는 비침습적인 검사에 대한 관심이 증대되고 있다. 지금까지 개발되어온 비침습적 진단 방법으로는 혈청학적 검사, 요소호기검사, PCR을 이용한 *H. pylori* 진단법 등과 함께 *H. pylori* 대변항원검사(*Helicobacter pylori* stool antigen enzyme immunoassay; HpSA)가 있다.

*H. pylori* 대변항원검사는 대변 내의 *H. pylori* 항원을 ELISA를 이용하여 검출하는 방법으로서, 전세계적으로 성인과 소아에서 *H. pylori* 초감염의 진단에 있어서 높은 민감도와 특이도를 보이는 정확한 진단 방법으로 각광받기 시작하였다<sup>7-9</sup>.

또한 외국 보고에 의하면 *H. pylori*에 대한 제균요법 후에 제균여부의 판정을 위한 추적검사로서 사용하였을 때에도 성인에서 높은 진단 정확도를 보이는 것으로 보고되었다. 하지만 아직까지 소아에서는 제균요법 후 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도에 대한 연구가 그리 많지 않으며 내시경 검사에 의한 조직 검사 결과와 비교한 논문은 거의 없고<sup>10,11</sup>, 국내에서는 이에 대해 보고된 바가 전혀 없는 실정이다.

본 연구에서는 소아에서 *H. pylori*의 제균 여부를 확인하는 데 있어서 enzyme immunoassay에 의한 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도를 평가하기 위하여 *H. pylori* 대변항원검사를 내시경적 진단법과

병행하여 제균요법 전·후의 진단 정확도를 비교하여 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2001년 1월부터 2003년 10월까지 서울대학교병원 소아과에 소화기 증상으로 내원하여 상부위장관 내시경 검사를 시행 받았던 146명의 소아를 대상으로 하여 총 164회의 *H. pylori* 대변항원검사를 시행하였다. 검사 시행 전 4주 이내에 항생제나 위산 억제제를 투여 받은 환아는 연구 대상에 포함되지 않았다.

### 2. 연구 방법

1) 위 내시경 검사에 의한 *Helicobacter* 감염의 진단: *H. pylori* 감염여부를 확인하기 위해 모든 환아에서 *H. pylori* 대변항원검사와 함께 상부위장관내시경에 의한 위점막 생검을 병행하였다. 제균요법 후에는 최소 4주가 경과한 시점에서 위내시경 검사에 의한 조직검사를 반복 시행하였다.

위 내시경 검사에서 조직 검사는 위 전정부와 체부에서 시행하였으며, 채취한 위 점막 조직에서 신속 요소분해효소 검사와 조직학적 특수 염색 그리고 배양 검사를 실시하였다.

신속 요소분해효소 검사(CLOtest<sup>®</sup>, Ballard, USA)는 위점막 조직을 채취하자마자 바로 CLO kit에 조직을 심은 후 24시간까지 관찰하여 CLO kit의 색깔이 분홍색으로 변하면 양성으로 판정하였다.

조직학적 염색은 기본적으로 Hematoxylin-Eosin 염색을 시행하여 조직소견과 염증의 등급을 판정하였다. *H. pylori*의 존재여부를 확인하기 위한 특수 염색 검사로서 Warthin-Starry 은염색과 Giemsa 염색을 시행하였다.

균 배양 검사는 brain heart infusion에 egg yolk emulsion을 첨가한 agar에 접종시켜 37°C에서 배양하여 7일이 경과한 후 결과를 판정하였다.

내시경에 의한 *H. pylori* 감염의 진단은 신속 요소분해효소 검사(CLO)와 조직 배양 검사, 그리고 조직의 특수 염색 결과에 따랐다. CLO와 조직 검사가

모두 양성이거나 배양 검사가 양성인 경우를 *H. pylori* 양성으로 판정하였고, CLO와 조직 검사 그리고 배양 검사 결과가 모두 음성인 경우를 *H. pylori* 음성으로 판정하였다.

2) *H. pylori* 제균요법: *H. pylori* 감염이 확인된 환아들은 사제요법(omeprazole, amoxicillin, metronidazole, bismuth subcitrate)을 1주간 받았으며, 제균요법 후 최소 4주가 경과하였을 때 위내시경과 대변항원검사를 반복 실시하였다.

3) *H. pylori* 대변항원 (HpSA) 검사: 대변 검체를 위내시경 검사 당일이나 2일 이내 채취하여 *H. pylori* 대변항원검사(Premier Platinum HpSA, Meridian Diagnostics Inc., USA.)를 시행하기 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

냉동된 5~6 mm 직경의 대변 샘플을 희석액 200 µL에 혼합한 후, 희석된 검체들과 양성 대조군, 음성 대조군 샘플들을 각각 50µL씩 *H. pylori* 항체로 피복된 microwell에 분주하였다.

효소접합체(enzyme conjugate)를 1방울씩 각각의 microwell에 분주하여 30초간 혼합하고 밀봉을 한 후 1시간 동안 실온에서 배양하였다.

1시간 후 세척완충액(wash buffer)으로 5번 씻어낸 후 각 microwell에 2방울씩의 기질을 분주하고 10분 동안 실온에 두고 배양한 뒤, 효소반응을 정지하기 위해 정지액을 1방울씩 분주하였다.

Microwell의 *H. pylori* 항체에 대변 내의 *H. pylori* 항원이 결합하여 노란색의 발색반응이 나타나면 15분 이내에 육안적으로 판정하거나 분광광도계(spectrophotometer)를 이용하여 판정하였다.

분광광도계에서의 판정은 제조사의 판정기준에 따라 450 nm의 흡광도에서 OD (optical density)가 0.160 이상인 경우 *H. pylori* 양성으로 판정하였고, 0.140에서 0.160 사이인 경우 감염 미확정으로, 0.140 이하는 *H. pylori* 음성으로 판정하였다. 감염 미확정에 해당되는 경우에는 *H. pylori* 대변항원검사 검사를 재시행하여 판정하였다. 또한 동시에 ROC (receiver operating characteristic) curve를 통해 cutoff 값을 산정하였다.

3. 통계적 분석

제균 전·후 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치 및 음성 예측치를 계산하였다. ROC curve는 SPSS 10.0을 이용하여 구하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

146명의 대상 환자 중에서 남자는 63명이었고, 여자는 83명이었다. 검사 당시의 평균 연령은 9.3±4.3세(범위: 11개월~17.5세)였다.

2. ROC curve에 의한 적정 cutoff의 산출

146회의 *H. pylori* 대변항원검사에서 OD 값은 내시경에 의한 조직검사에 의해 *H. pylori* 음성으로 판정받은 환자에서는 0.078±0.122이었으며, *H. pylori* 양성으로 판정받은 환자에서 0.615±0.398이었다. 146회의 *H. pylori* 대변항원검사서 구한 OD 값을 기초로 하여 ROC curve를 얻었고 이로부터 산출한 검사의 적정한 cutoff 값은 0.166이었고 이에 의한 대변항원검사의 민감도는 94.6%, 특이도는 96.1%이었다(Fig. 1).

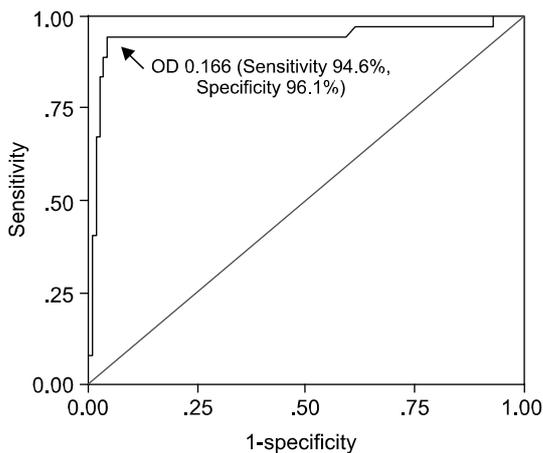


Fig. 1. The optimal cutoff value of *H. pylori* stool antigen enzyme immunoassay was OD 0.166 in children based on the ROC (Receiver operating characteristic) curve.

3. 제균 치료 전 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도

처음 시행한 131회의 위내시경 조직검사 결과 28명이 *H. pylori* 양성이었다고 나머지 103명은 *H. pylori* 음성이었다. 동시에 시행한 *H. pylori* 대변항원검사 결과 30명이 양성이었다고, 101명이 음성으로 판정되었다. 제조사 기준의 cutoff 값에 의해 감염미확정으로 판정된 경우는 없었다. 따라서 제균요법 시행 전 *H. pylori* 대변항원검사서 위양성이 3명, 위음성이 1명이었고, 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치는 각각 96.4%, 97.1%, 90% 그리고 99%이었다(Table 1).

4. 제균 요법 후 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도

처음 위내시경 검사에 의한 조직에서 *H. pylori* 양성 판정을 받은 28명 중 17명에서 제균요법 4주 후에 위내시경 검사와 *H. pylori* 대변항원검사를 반복 시행할 수 있었고, 제균 전 *H. pylori* 대변항원검사

Table 1. Diagnostic Accuracy of the *Helicobacter Pylori* Stool Antigen (HpSA) enzyme immunoassay before Eradication Therapy in Children Based on Endoscopy-Based Tests

	Reading techniques	
	Direct visual reading	Reading at 450 nm on spectrophotometry
True positive	27	27
False negative	1	1
True negative	98	100
False positive	5	3
Sensitivity	96.4%	96.4%
Specificity	95.1%	97.1%
Positive predictive value	84.4%	90%
Negative predictive value	99%	99%

**Table 2.** Diagnostic Accuracy of the *Helicobacter pylori* Stool Antigen (HpSA) enzyme immunoassay in 33 Children at Least 4 Weeks after Completion of *H. pylori* Eradication Therapy

	Reading techniques	
	Direct visual reading	Reading at 450 nm on spectrophotometry
True positive	8	8
False negative	1	1
True negative	22	22
False positive	2	2
Sensitivity	88.9%	88.9%
Specificity	91.7%	91.7%
Positive predictive value	80%	80%
Negative predictive value	95.7%	95.7%

없이 위내시경 검사에 의한 조직검사를 실시하여 *H. pylori* 감염으로 판정받은 16명의 소아에서 제균요법 후 4주 경과시점에서 *H. pylori* 대변항원검사를 위내시경 검사와 함께 시행하였으므로, 총 33회의 *H. pylori* 대변항원검사가 포함되었다.

제균요법 4주 후 33명의 환자에서 시행한 위내시경에 의한 조직검사에서 *H. pylori*는 24명에서 음성이었으나 9명에서는 여전히 양성이었다. 동시에 시행한 *H. pylori* 대변항원검사는 10명에서 양성, 23명에서 음성이어서 위양성이 2명, 위음성이 1명이었다. 제조사 기준의 cutoff 값에 의해 감염미확정에 해당되는 경우는 없었다. 따라서 제균요법 후 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치는 각각 88.9%, 91.7%, 80% 그리고 95.7%이었다(Table 2).

## 고 찰

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 위 점막에 감염을 일으키는 나선형의 그람음성균으로 사람에서 위염,

위궤양, 십이지장궤양을 일으키는 주요 원인균이다<sup>9)</sup>. *H. pylori*는 이 외에도 MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lymphoma, 위암 등을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 철결핍성 빈혈, 성장 장애와 같은 장 외 증상도 나타낼 수 있어 그 중요성이 최근 부각되고 있다<sup>6,12)</sup>.

*H. pylori* 감염 여부의 진단은 상부위장관내시경 검사를 시행하여 얻은 조직을 이용한 신속 요소분해효소 검사, 배양검사 그리고 조직 염색 검사를 시행하는 방법이 기본이다<sup>13)</sup>. 하지만, 악성 질환의 가능성이 드문 소아에서는 성인과는 달리 위내시경검사의 시행이 반드시 필요한 경우가 많지 않으며, 내시경 검사에 의한 진단 방법은 시술이 상당히 침습적이고 내시경검사에 수반하여 발생할 수 있는 합병증과 환아나 부모들의 심리적인 부담으로 인하여 모든 소아에게 적용하기에는 어려운 점이 있으며, 특히 *H. pylori* 감염이 확인된 환자에서 제균요법을 시행한 후 제균 여부의 판정을 위한 추적검사로 사용하기에는 제한이 많다. 이로 인해 침습적인 내시경 검사에 비해 쉽고 간편하면서도 되도록 높은 진단 정확도를 보이는 비침습적인 진단 방법에 대한 필요성이 제기되었다.

이러한 필요에 의해 내시경 검사 없이 *H. pylori* 감염을 진단하기 위한 여러 비침습적인 검사 방법들이 개발되어 임상에서 소아에게 적용되어 왔으며, 비침습적인 *H. pylori* 진단 방법으로는 혈청학적 검사, 타액 및 소변 *H. pylori* 항체검사, 요소호기검사, 타액 및 대변에서 PCR을 이용한 검사, 그리고 *H. pylori* 대변항원(*Helicobacter pylori* stool antigen, HpSA) 검사 등이 있다.

과거에는 혈청학적 항체검사가 흔히 시행되던 방법이였으며, *H. pylori*의 혈청학적 검사는 대개 *H. pylori* IgG 항체를 측정하는 것으로 ELISA를 이용한 검사법이 가장 많이 사용되고 있다. 그러나 혈청학적 검사는 검체 항원의 정제 방법이나 지역·국가에 따라서 민감도와 특이도가 다양하게 나온다는 단점이 있다<sup>14)</sup>. 특히 어린 소아에서는 균에 감염된 기간이 짧거나 항원 인식면역기능이 미숙한 이유로 *H. pylori*에 대한 항체가 잘 생기지 않아 환자의 연

령이 어릴수록 위음성 결과가 많이 생길 수 있으므로 민감도가 낮아서 소아에서는 진단 검사로서의 가치가 상당히 감소하였다<sup>15,16</sup>. 또한 혈청학적 검사를 위해서는 채혈을 실시하여야 하는데 어린 소아에서는 이러한 정도의 침습성도 부담이 될 수 있다. 더구나 *H. pylori* IgG 항체 역가는 *H. pylori*에 대한 제균치료로 균이 소실된 이후에도 상당기간 동안 감소하지 않고 역가가 정상에 비해 높게 유지되는 양상을 보이므로 치료 후 제균 여부의 판정을 위한 추적검사로서 이용되기는 어렵다고 하겠다<sup>17</sup>.

타액이나 소변 항체검사는 비교적 검사의 진단 정확도가 낮은 것으로 보고 되거나 연구자에 따라서 검사의 민감도와 특이도가 상당한 차이를 보이고 있고 아직 소아에서의 연구가 없어 임상에서 보편적으로 사용되기 위해서는 향후 보다 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

*H. pylori* 감염의 진단을 위한 비침습적 검사법으로 요소호기검사(<sup>13</sup>C-urea breath test: <sup>13</sup>C-UBT)가 많이 사용되어 왔는데, 요소호기검사는 내시경 검사에 비해 위험하지 않고 간편하고 값이 저렴하며 숙련된 검사자가 필요 없다는 장점이 있어 소아 환자에서 *H. pylori* 감염여부를 판정하는 데 유용한 검사 방법으로 알려져 있다. 지금까지의 성인을 대상으로 한 연구들에서 요소호기검사는 높은 민감도와 특이도를 보이는 검사방법으로 보고되었고, 제균치료 후 균의 유무를 판정하는 데에도 비교적 정확한 방법으로 알려져 왔다. 하지만 최근 들어 소아를 대상으로 한 몇몇 연구에서는 환아들의 연령이 어릴수록 위양성의 빈도가 높아지므로 특히 학동 전기 연령에서는 검사의 정확도가 감소한다고 보고되고 있어<sup>18-20</sup> 소아 연령에서 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료 후 제균 여부의 판정을 위한 추적검사로서 적용하는 데에는 한계가 있다.

*H. pylori*의 감염 경로는 확실히 밝혀지지는 않았으나 대변-경구 전파 경로를 따라 감염되는 것으로 추정되고 있으며, 이에 근거하여 시행한 대변에서의 *H. pylori* 배양검사에서도 드물게 균이 배양되는 것에 비추어 대변에서 *H. pylori* 감염을 진단하려는 시도가 최근 이루어져 왔다.

이러한 시도 중, 대변을 이용한 PCR 검사로 *H. pylori*를 진단하는 방법은 대변 내에 존재하는 *H. pylori* DNA 증폭 억제제의 존재로 인해 진단율이 감소하는 것으로 보고되고 있고 비용이 상대적으로 비싸며<sup>21</sup>, 대변배양검사의 경우에는 *H. pylori* 균을 배양시키기가 매우 까다로워서 민감도가 매우 낮으므로 실제 임상에 적용시키기에는 어려움이 있다<sup>22</sup>.

ELISA를 이용한 *H. pylori* 대변항원검사는 1997년 개발되어 사용되어온 방법으로서 토끼에서 추출한 *H. pylori*에 대한 다클론 항체 (polyclonal antibody)를 이용하여 sandwich enzyme immunoassay 원리에 의해 대변 내의 *H. pylori* 항원을 검출하는 방법이다.

*H. pylori* 대변항원검사를 다른 비침습적 검사들과 비교해 보았을 때, 대변항원검사는 혈청학적 검사에 비해 민감도가 높은 검사이면서도 혈액 채취에 따른 부담이 없으며, 요소호기검사에 비해서는 호기의 조절이 어려운 영유아 연령에서도 대변 샘플만 채취하면 쉽게 검사를 시행할 수 있고, 검사 전 금식이 필요 없으며, spectrophotometer와 같은 고가의 검사장비를 필요로 하지 않는 등의 장점이 있다.

지금까지 성인에서의 보고에 의하면 HpSA 검사는 매우 정확도가 높은 검사로서 제균 전 *H. pylori* 감염여부를 판정하는 데 있어서 요소 호기 검사나 내시경 검사만큼 정확한 검사로 알려져 왔다. 외국 문헌에 따르면, 성인에서 초감염의 경우에는 민감도가 88.9%에서 98.2%, 특이도가 77.8%에서 100%<sup>23-29</sup>인 것으로 보고되었다. 하지만, 국내에서 시행되었던 두 연구에서는 민감도와 특이도가 각각 100%와 81.1% (육안 판정으로는 97.3%)<sup>9</sup>, 그리고 87.1%와 100%로서<sup>30</sup> 다소 상이한 결과를 보고하고 있다.

소아에서는 제조사의 cutoff값에 근거하여 성인과 동일한 cut-off를 적용하였을 때 외국보고에 의하면 초감염의 경우 민감도가 86.9%에서 100%, 특이도가 82%에서 100%로서 성인과 비슷하게 높은 진단 정확도를 보여주었다<sup>31,32</sup>. 국내에서 발표된 77명의 소아를 대상으로 하였던 최 등<sup>8</sup>의 논문에서도 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도가 100%, 특이도가 98.4%로서 매우 높은 민감도와 특이도를 보고하고

있어 소아에서 *H. pylori*의 초감염을 진단하는 데 있어서 *H. pylori* 대변항원검사는 간편하면서도 정확한 비침습적 검사법임이 확인되었다.

*H. pylori* 대변항원검사에서 제조사의 지침에 따른 cutoff 값의 적정성에 대한 평가가 최근 일부 연구에서 언급되고 있는데<sup>27,31)</sup>, 이들은 제조사의 cutoff와는 별도로 ROC curve를 만든 후 적절한 cutoff 값을 구하여 이 값을 적용한 결과 민감도는 낮아졌으나 특이도와 진단 정확성은 향상되었다고 보고하였다. 국내에서는 성인을 대상으로 한 연구에서 흡광도 450/630 nm의 dual wavelength로 측정된 OD 값을 대상으로 ROC curve를 이용하여 적절한 cutoff를 산출하였고 0.024를 사용하였을 때 제조사에서 권고하는 cutoff인 0.12에 비해 높은 진단 정확도를 얻을 수 있었다고 보고한 바 있다<sup>32)</sup>.

본 연구에서는 다른 대부분의 연구에서처럼 single wavelength 450 nm에서 측정을 하였으며, 이 경우 제조사에서 권하는 cutoff인 0.16은 본 연구의 결과에서 산출한 적정 cutoff인 0.166과 거의 일치하여 지금까지 성인에서 적용되어 온 0.16의 cutoff 값이 소아에서도 별다른 무리 없이 적용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

또한 *H. pylori* 감염의 박멸치료 후 추적검사로서 성인을 대상으로 하였을 때 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도는 70.4%에서 95.6%, 특이도는 81.6%에서 94.7%<sup>26,33,34)</sup>로서 연구에 따라 차이는 있지만 비교적 높은 진단 정확도를 가지는 것으로 보고되어 성인에서 *H. pylori* 초감염의 진단뿐 아니라, 균 박멸 여부를 확인하는 데에도 정확하고 유용한 검사법인 것으로 보고되고 있다. 하지만 아직까지 국내에서는 이에 대한 연구가 이루어지지 못 하였다.

소아 연령에서 제균 여부의 판정을 위한 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도를 평가한 논문은 전 세계적으로 거의 없는데, 그나마 이들 논문의 대부분이 위내시경 검사를 병행하지 않고 요소호기검사 결과만으로 비교하여 평가하고 있어 제균요법 후 *H. pylori* 대변항원검사에 대한 충분한 연구가 없는 실정이다<sup>35-37)</sup>.

내시경 검사에서 얻은 조직에서 실시한 신속요소

분해효소검사와 조직소견 등의 결과와 비교하여 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도를 보고하였던 Gosciniak 등<sup>10)</sup>의 연구 결과에 의하면 소아에서 초감염의 민감도와 특이도가 각각 88.7%와 95.5%였고, 제균 후 민감도, 특이도가 각각 88.9%와 96.2%로서 제균 전·후의 차이가 없는 것으로 보고하여 *H. pylori* 대변항원검사가 제균 후에도 역시 유용하게 사용될 수 있다고 하였다.

소아를 대상으로 하였던 본 연구의 결과에서는 초감염의 진단에 있어 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도와 특이도가 각각 96.4%와 97.1%로 높아서 소아의 초감염을 진단함에 있어 *H. pylori* 대변항원검사가 정확한 검사법임을 확인할 수 있었다. 또한 군에 대한 박멸치료 후 최소 4주가 경과한 시점에서 시행하였던 대변항원검사의 민감도와 특이도는 각각 88.9%와 91.7%로서 제균 전에 시행한 검사에 비해 진단 정확도가 약간 감소하는 경향을 보이고는 있으나 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 즉, 제균 후에도 *H. pylori* 대변항원검사는 민감도와 특이도가 90% 전후로 유지되어 비교적 높은 진단 정확도를 보였다.

제균 후에 *H. pylori* 대변항원검사의 진단 정확도가 감소하는 이유로는, 일단 민감도 감소의 경우 Manes 등<sup>38)</sup>이 언급하였듯이 PPI 제제나 bismuth 제제 등을 복용한 경우 박테리아 수의 감소 및 죽은 박테리아에서의 항원 변형 등으로 인해 *H. pylori* 대변항원검사의 정확도는 영향을 받게 되는 점을 들 수 있다. 이 외에도 대변항원검사의 민감도는 검사 과정에서 대변이 과도하게 희석되거나 온도가 높거나 장기간 보관하는 등 부적절하게 보관된 경우에는 영향을 받을 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>39)</sup>. 채취된 대변 검체는 2~8°C에서 72시간까지 보관이 가능하므로 장기간 보관이 필요한 경우에는 -20°C에서 냉동을 시켜야 하며 일단 대변이 해동이 되면 24시간 이내에 검사를 시행해야 검사 결과에 미치는 영향을 줄일 수 있다. 이에 따라 본 연구에서는 검사 시행일까지 적절한 보관을 위해 대변 검체들을 채취하자마자 냉동을 시켜 검사 과정에서의 오류를 최소화하였다.

또한 제균 후 *H. pylori* 대변항원검사의 특이도가 감소하게 되는 이유로는 균이 박멸된 후에도 상당 기간 동안 죽은 박테리아의 항원이 대변으로 배출되는 점을 들 수 있으며, *H. pylori*와 교차반응을 할 것으로 생각되는 *H. helimannii*, *H. pullorum* 등이 미치는 영향도 간과할 수는 없을 것이다.

*H. pylori* 감염의 진단에 있어 비침습적 검사법이 임상에 적용되는 경우는 주로 일차 진료에서의 간편한 검사법으로서 시행되거나, 소아에서의 손쉬운 진단법으로 사용되거나, 또는 제균요법 후 추적검사로서 이용되는 것이 중요한 적응이라고 할 수 있다.

본 연구의 결과에서 볼 때, *H. pylori* 대변항원검사는 소아에서 처음 *H. pylori* 감염 여부를 진단하는데 있어서 높은 민감도와 특이도를 보이므로 임상에서 쉽고 간편하게 사용될 수 있는 비침습적 진단법으로서 가치가 있으며, 제균 여부의 판정에 있어서 내시경 검사를 제시하기 어려운 소아에게 적용할 수 있는 유용한 검사방법으로 여겨진다. 또한 *H. pylori* 대변항원검사가 스스로 호기를 조절하지 못하는 까닭에 요소호기검사의 시행에 어려움이 있는 영유아에게도 쉽게 적용될 수 있다는 점을 감안한다면 향후 이들 연령에서의 연구를 좀더 보완함으로써 학동 전기의 어린 소아에게 제균 후 균의 유무를 판정하는 추적검사로서 임상에서 사용하는 데 무리가 없을 것으로 판단된다.

결론적으로 소아에서 *H. pylori* 대변항원검사는 제균 후에도 비교적 높은 진단 정확도를 보여서 소아에서 제균요법 후 추적 관찰하는 데 유용한 비침습적인 검사방법이라고 할 수 있으며, 향후 국내 소아의 *H. pylori* 감염의 진단에 매우 유용하리라고 여겨진다.

## 요 약

목 적: *H. pylori* 대변항원(*Helicobacter pylori* stool antigen; HpSA) 검사는 *H. pylori* 감염 여부를 진단하는 데 이용되는 비침습적 검사이지만, 소아에서 제균요법 후 *H. pylori* 대변항원검사의 유용

성에 대한 연구가 거의 이루어지지 못한 상태이다. 본 연구에서는 소아에서 *H. pylori*의 제균 여부를 확인하는 데 있어 enzyme immunoassay에 의한 HpSA 검사의 진단 정확도를 평가하고자 하였다.

연구방법: 2001년 1월부터 2003년 10월까지 서울대학교병원 소아과에서 146명의 소아(평균 연령  $9.3 \pm 4.3$ 세)를 대상으로 총 164회의 *H. pylori* 대변항원검사(Primier platinum HpSA)를 시행하였다. *H. pylori* 감염여부를 확인하기 위해 모든 환아에서 *H. pylori* 대변항원검사와 상부위장관내시경에 의한 위점막 생검을 병행하였다. *H. pylori* 감염이 확인되어 사제요법(omeprazole, amoxicillin, metronidazole, bismuth subcitrate)을 1주 동안 시행 받은 환아들에서는 치료 종결 후 최소 4주가 경과하였을 때 위내시경과 *H. pylori* 대변항원검사를 반복 실시하였다. *H. pylori* 대변항원검사는 OD값이 0.16 이상 일 때 양성, 0.14~0.16 사이는 감염 미확정, 0.14 미만은 음성으로 판정하였다.

결 과: 1) 제균 전 시행한 131회의 위내시경 조직검사 결과 28명이 *H. pylori* 양성이었다고 나머지 103명은 *H. pylori* 음성이었다. 동시에 시행한 *H. pylori* 대변항원검사 결과에서 30명이 *H. pylori* 양성이었다고, 101명이 음성으로 판정되었다. 따라서 제균요법 시행 전 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치는 각각 96.4%, 97.1%, 90% 그리고 99%이었다.

2) 제균요법 4주 후 33명의 환아에서 시행한 위내시경에 의한 조직검사에서 *H. pylori*는 24명에서 음성이었으나 9명은 여전히 양성이었다. 동시에 시행한 *H. pylori* 대변항원검사는 10명에서 양성, 23명에서 음성이었다. 따라서 제균요법 후 *H. pylori* 대변항원검사의 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치는 각각 88.9%, 91.7%, 80% 그리고 95.7%이었다.

결 론: 소아에서 *H. pylori* 대변항원검사는 제균 후에도 높은 진단 정확도를 보였다. 따라서 *H. pylori* 대변항원검사는 소아에서 제균요법 후 균 박멸여부를 확인하는 데에도 매우 유용한 비침습적인 검사방법이라고 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992; 166:149-53.
- 2) O'Donohoe JM, Sullivan PB, Scott R, Rogers T, Brueton MJ, Barltrop D. Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a community-based sample of London children. *Acta Paediatr* 1996;85:961-4.
- 3) Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsega E, Olsson GL, Wretling B, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996;28:181-4.
- 4) Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihmaki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546-50.
- 5) Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-82.
- 6) 서정기. 소아의 *Helicobacter pylori* 감염. 소아소화기 영양학회지 1998;1:9-18.
- 7) Konstantopoulos N, Russmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I et. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol* 2001;96:677-83.
- 8) 최경단, 양혜란, 서정기, 고재성, 신언우, 장주영 등. 소아 *Helicobacter pylori* 감염증에서 대변항원검사의 민감도와 특이도. 대한소화기학회지 2001;38:154-60.
- 9) 윤종구, 한석원, 양성은, 박지찬, 이계원, 이승규 등. 한국 성인에서 *Helicobacter pylori* 감염의 진단에 있어 *Helicobacter pylori* Stool Antigen Test (HpSA)의 진단 정확도. 대한소화기학회지 2002;40:88-93.
- 10) Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, Blitek A. *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:376-80.
- 11) Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, Valade A, Cataliotti E, Corno G, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a method to confirm eradication in children. *J Pediatr* 2002;140:775-7.
- 12) Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:S116-28.
- 13) Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, et al. Diagnostic test for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2125-9.
- 14) Graham DY, Erans DJ Jr., Peacock J, Baker JJ, Scarier WH. Comparison of rapid serological tests (Flexure HP and Quick Vue) with conventional ELISA for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:942-8.
- 15) Czinn SJ. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:132-4.
- 16) Olivera. Evaluation of enzyme-linked immunosorbant assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:157-61.
- 17) Veenendaal RA, Pena AS, Meijer JL, et al. Long term serological surveillance after treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1991;32:1291-4.
- 18) Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for *Helicobacter pylori* in infants. *J Pediatr* 2001;139: 734-7.
- 19) Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B, Krauss-Etschmann S, Wiebecke B, Koletzko S. Influence of age on <sup>13</sup>C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:85-91.
- 20) Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1997;131:815-20.
- 21) Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, et al. PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients. *Lancet* 1993;341:447.
- 22) Kelly SM, Pitcher MCL, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994;107:1671-4.
- 23) Chang MC, Wu Ms, Wang HH, Lin JT. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test: a simple accurate and noninvasive test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:299-302.
- 24) Fantì L, Mezzi G, Cavallero A, Gesu G, Bonato C, Masci E. A new simple immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* infection: antigen in stool speci-

- mens. Digestion 1999;60:456-60.
- 25) Makristathis A, Pasching E, Schutze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1998;36:2772-4.
- 26) Forne M, Dominguez J, Fernandez-Banares F, Lite J, Esteve M, Gali N, et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. Am J Gastroenterol 2000;95:2200-5.
- 27) Ohkura R, Miwa H, Murai T, Nagahara A, Ohta K, Sato K, et al. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces. Scand J Gastroenterol 2000;35:49-53.
- 28) Trevisani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, Rossi MR, Costa F, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: clinical evaluation and cost analysis of a new enzyme immunoassay. Dig Dis Sci 1999;44:2303-6.
- 29) Lehmann F, Drewe J, Terracciano L, Stuber R, Frei R, Beglinger C. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detecting *Helicobacter pylori* infection. BMJ 1999;319:1409.
- 30) Kim PS, Lee JW, Pai SH, Kim YB, Cho JK, Lee JW, et al. Detection of *Helicobacter pylori* Antigen in Stool by Enzyme Immunoassay. Yonsei Medical Journal 2002;43:7-13.
- 31) Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. BMJ 2000;320:347-8.
- 32) Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. J Pediatr 2000;136:823-37.
- 33) Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. Am J Gastroenterol 2000;95:925-9.
- 34) Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, Rumi MA, Sato H, Okuyama T, et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:611-4.
- 35) Kato S, Ozawa K, Okuda M, Fujisawa T, Kagimoto S, Konno M, et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. Am J Gastroenterol 2003;98:296-300.
- 36) Oderda G, Rapa A, Marinello D, Ronchi B, Zavallone A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:203-6.
- 37) Makristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. J Clin Microbiol 2000;38:3710-4.
- 38) Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:73-9.
- 39) Husson MO, Rolland C, Gottrand F, Guimber D, Kalach N, Spyckerelle C, et al. Evaluation of a *Helicobacter pylori* stool antigen test for the diagnosis and follow-up of infections in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:787-9.