

병리조직검사상 위염의 등급에 따른 CLO Test의 양성률

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
김 도 영

= Abstract =

Positive Rate of CLO Test according to the Grade of Gastritis Which was Assessed by Histopathologic Examination

Doe Young Kim

Department of International Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : Sydney system in the classification of histologic gastritis recommends the grading of *Helicobacter(H.) pylori* density, activity and chronic inflammation. CLO test is a rapid urease test to diagnose *H. pylori* infection. The relation between the grading of gastritis and the positivity of the CLO test has not been well studied. Accordingly, this study was performed to investigate the positive rate of the CLO test according to the grade of gastritis.

Methods : One hundred consecutive endoscopy patients had two antral biopsies for CLO test and histopathologic examination. *H. pylori* density, activity and inflammation were each graded into 0, 1, 2, and 3.

Results :

- 1) CLO test was positive in 52 among 100 cases(52%) and among the CLO test positive cases, forty five(86.5%) became positive within 1 hour.
- 2) The positive rate of the CLO test increased according to the grade of *H. pylori* density, mucosal activity and chronic inflammation.
- 3) The group(n=45) who turned positive within 1 hour showed higher grade of *H. pylori* density than the group(n=7) who turned positive from 1 to 24 hour.

Conclusion : It was thought that the grade of histologic gastritis reflected the positive rate of the CLO test and the reaction time to a positive CLO test is related to *H. pylori* density.

KEY WORDS : Gastritis · Grade · CLO test.

서 론

Helicobacter(H.) pylori 감염은 만성위염과 소화성 궤

양의 병인에 관련된다. *H. pylori* 감염의 진단방법은 크게 위생검조직을 얻기 위해 위내시경검사를 시행해야 하는 침습적 검사와 위내시경검사를 시행하지 않아도 되는 비침습적 검사방법으로 나뉘며, 침습적 검사에는

rapid urease test, 배양검사와 병리조직검사가 있고, 비침습적 검사에는 혈청학적 검사와 요소호기검사가 있다. CLO test는 rapid urease test의 하나로 그 원리는 내시경으로 획득한 위점막 생검조직을 요소가 들어있는 젤에 담그면, 생검조직 내에 *H. pylori*에 의해 미리 만들어져 있는 요소분해효소(urease)가 있을 경우 요소분해에 따른 pH 변화로 색깔이 노란색에서 붉은색으로 바뀌게 되고 이 경우 검사 양성으로 판정하게 된다¹⁻⁴⁾. 이 검사는 결과가 신속하고, 검사방법이 경제 적이며 간편하므로 본 기관을 비롯한 많은 기관에서 사용되고 있다⁵⁾⁶⁾.

H. pylori 감염의 다른 침습적 진단방법으로 병리조직 검사가 있다. 고배율하에서 특수염색을 하면 *H. pylori*를 병리조직학적으로도 진단할 수 있으며, 통상의 H & E 염색에서도 관찰할 수 있다¹⁷⁾. 병리조직검사의 장점은 *H. pylori* 감염의 진단 이외에도 위염의 정도를 파악할 수 있는데, 특히 1990년 시드니에서 열린 세계소 화기병학회에서는 위염의 분류 및 표준화를 위해 위염을 내시경검사와 병리조직검사결과를 각각 보고하게 하고 있고, 특히 병리조직학적으로는 *H. pylori*의 밀도(density), 위점막 활성화, 만성 염증, 위축 및 장상피 화생의 다섯 가지 항목에 대해 등급화하여 기술할 것을 권장하고 있다⁸⁾. 그러나 병리조직학적검사에 의해 등급화한 *H. pylori*의 밀도 및 다른 위염 항목의 등급과 rapid urease test인 CLO test와의 상관관계에 대한 연구는 많지 않다. 따라서 본 연구는 병리조직학적 검사 상 위염의 등급에 따른 CLO test 양성률을 알아보고자 하였다.

연구방법

1. 대 상

1998년 7월부터 1998년 12월까지 이화여대부속 동대문병원에서 내시경검사를 시행하여 *H. pylori* 감염의 진단을 위해 CLO test를 시행받은 100례의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 평균연령은 45.5세(범위 : 12~80세)였고, 남자가 51례, 여자가 49례였으며, 내시경 진단은 만성위염 47례, 십이지장궤양 14례, 정상 12례, 미란성위염 11례, 위용종 5례, 위암 3례, 십이지장염 2례, 위궤양과 십이지장궤양이 같이 있는 경우 2례, 유문부궤양 1례였다.

2. 방 법

1) 내시경검사

내시경기구는 Olympus사 XQ 230을 이용하였고, 사용전에 2% glutaraldehyde로 충분히 세척한 다음 사용하였으며, 생검검자는 항상 소독된 것을 사용하였다. 내시경검사를 시행시 위의 전정부 대만측 유문부로부터 2cm 이내의 곳에서 2편의 조직을 얻어 1편은 CLO test에 다른 1편은 병리조직검사에 이용하였다.

2) 병리조직검사

H. pylori 밀도와 위점막 활성화도, 만성 염증 정도를 등급판정하여 *H. pylori*의 밀도는 curved bacilli가 없을 경우를 0, 위점막표면의 1/3 이하인 경우는 1, 큰 cluster를 이루거나 위점막 표면의 2/3 이상을 차지하는 경우는 3, 그 중간은 2로 하였다. 위점막의 활성화는 위점막에 호중구의 침윤정도로 정의되며 다형백혈구를 발견할 수 없을 때 0, pit와 표면의 1/3 미만을 차지하는 경우는 1, 1/3 내지 2/3은 2, 2/3 이상인 경우를 3으로 하였다. 만성 염증 정도는 림프구와 형질세포가 lamina propria에서 정상수로 존재할 때 0, 밀도가 약간 증가하는 경우는 1, 심한 증가는 3으로 하였고 그 중간을 2로 하였다.

3) CLO test

생검조직을 CLO testTM 키트(Delta West Ltd., Bentley, Western Australia)의 젤 내에 완전히 잠기도록 집어넣은 후 24시간까지 CLO test의 결과를 판독하였다. 양성으로 변하는 시간을 판정하여 1시간 이내 및 1시간부터 24시간 사이로 나누었다.

4) 통계분석

CLO test가 양성으로 변한 시간에 따른 *H. pylori* 밀도의 평균 등급을 student *t*-test를 이용하여 비교하였다.

결 과

CLO test를 시행하였던 100례 중 CLO test 양성은 52례로 양성률은 52%였고 이 중 45례(86.5%)가 1시간 이내에 양성으로 변하였다.

병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도의 등급이 0인 경

Table 1. Result of CLO test positivity according to the grade of *H. pylori* density

Grade of <i>H. pylori</i> density	CLO test		
	Positive within 1 hr(%)	Positive at 1 - 24hr(%)	Negative (%)
0(n=41)	7(17)	4(10)	30(73)
1(n=31)	17(55)	2(6)	12(39)
2(n=20)	14(70)	1(5)	5(25)
3(n=8)	7(88)	0(0)	1(12)
Total(n=100)	45(45)	7(7)	48(48)

Table 2. Mean grade of *H. pylori* density according to the time to a positive CLO test*

Time to a positive CLO test	Mean grade of <i>H. pylori</i> density (±standard deviation)
1 hr(n=45)	1.6±0.9
1 - 24hr(n=7)	0.7±0.8
Negative(n=48)	0.5±0.8

* : The mean grade of *H. pylori* density in the group whose CLO test turned within 1 hour was significantly higher than the group whose CLO test turned positive from 1 to 24 hour($p<0.05$) and CLO test negative group ($p<0.001$)

Table 3. Result of CLO test positivity according to the grade of gastric mucosal activity

Grade of activity	CLO test		
	Positive within 1hr(%)	Positive at 1 - 24hr(%)	Negative (%)
0(n=7)	0(0)	0(0)	7(100)
1(n=29)	7(24)	1(4)	21(72)
2(n=39)	20(51)	3(8)	16(41)
3(n=25)	18(72)	3(12)	4(16)
Total(n=100)	45(45)	7(7)	48(48)

Table 4. Result of CLO test positivity according to the grade of chronic inflammation

Grade of inflammation	CLO test		
	Positive within 1hr(%)	Positive at 1 - 24hr(%)	Negative (%)
0(n=22)	5(23)	0(0)	17(77)
1(n=30)	10(33)	2(7)	18(60)
2(n=36)	22(61)	4(11)	10(28)
3(n=12)	8(67)	1(8)	3(25)
Total(n=100)	45(45)	7(7)	48(48)

우 1시간이내에 CLO test가 양성인 비율은 17%, 1인 경우는 55%, 2인 경우는 70%, 3인 경우는 88%가 양성으로 *H. pylori* 밀도의 등급이 높아질수록 1시간 내에 CLO test가 양성인 비율이 증가하는 경향을 보였다 (Table 1). 병리조직학적검사를 *H. pylori* 감염진단의 gold standard로 하였을 때 CLO test의 특이도는 73%, 민감도는 70%였다.

CLO test가 1시간 이내에 양성으로 변했던 45례의 *H. pylori* 밀도의 평균등급은 1.6으로 1시간 부터 24시간 사이에 양성으로 변했던 7례($p<0.05$)와 CLO test 음성이었던 48례($p<0.001$)에 비해 모두 통계적으로 유의하게 높았다(Table 2).

병리조직학적 검사상 위점막 활성화도의 등급이 0인 경우 1시간 이내에 CLO test가 양성인 비율은 0%, 1인 경우는 24%, 2인 경우는 51%, 3인 경우는 72%가 양성으로 위점막 활성화도의 등급이 높아질수록 1시간 내에 CLO test가 양성인 비율이 증가하는 경향을 보였다 (table3). 만성염증의 정도도 만성염증의 등급이 0인 경우 1시간 이내에 CLO test가 양성인 비율은 23%, 1인 경우는 33%, 2인 경우는 61%, 3인 경우는 67%가 양성으로 만성 염증의 등급이 높아질수록 1시간 내에 CLO test가 양성인 비율이 증가하는 경향을 보였다 (Table 4).

고 찰

본 연구에서는 시드니 체계에 의한 *H. pylori*의 밀도 및 위점막 활성화도 및 만성 염증의 등급에 따른 CLO test의 양성률의 차이가 있는지를 보고자 하였다. 그 결과 병리조직학적 검사상 *H. pylori*의 밀도의 등급이 상승할 수록 CLO test의 양성률도 상승하는 경향을 보였다. 이러한 결과는 Zaitoun 등⁹⁾이 보고한 결과와 유사하였고, 이는 시드니 체계에 의거하여 병리조직학적으로 측정된 *H. pylori*의 등급과 CLO test의 양성률 간에 상관관계가 있음을 시사한다.

역으로 CLO test의 반응시간, 즉 양성으로 변환 시간과 병리조직검사상 *H. pylori*의 밀도 및 위점막의 중등도간의 상관관계에 대해서는 서로 밀접한 상관관계가 없다는 보고가 많다³⁾¹⁰⁻¹³⁾. 예를 들어 Lewis등¹³⁾은 CLO test와 요소호기검사와 같이 요소분해효소(urease)를 근간으로 한 검사는 모두 *H. pylori* 감염의 진단에는 정

확한 검사임을 부인할 수 없으나 세균의 밀도나 위염의 중등도는 예측하지 못하였다고 하였다. Marshall 등³⁾은 이 둘 사이의 관계가 미약했던 이유는 *H. pylori*가 위염의 분포와 유사하게 patchy하게 분포하기 때문이라고 설명하였다. 그러나 본 연구에서는 CLO test가 1시간 이내에 양성으로 된 예들의 *H. pylori* 밀도의 평균 등급은 1.6으로 1시간부터 24시간 사이에 양성으로 변한 예들의 평균등급 0.7에 비해 유의하게 높아 CLO test가 빨리 변할수록 *H. pylori*의 밀도의 등급이 높음을 알 수 있었다. 본 연구의 결과가 기존의 보고들과 달랐던 이유는 본 연구에서 CLO test의 생검부위와 병리조직검사의 생검부위가 위전정부의 대만측으로 인접한 부위에서 시행하여 *H. pylori*의 patchy한 분포에 의한 sampling error가 줄었거나 아니면 분석방법의 차이 때문으로 생각된다.

여러 보고에서 CLO test는 100%의 특이도 및 90% 정도의 민감도를 보였으나³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, 본 연구에서는 병리조직검사를 진단의 gold standard로 하였을 때 CLO test의 특이도가 73%, 민감도가 70%로 낮았다. 이는 병리조직검사만을 gold standard로 잡았기 때문으로 생각되고, 다른 검사를 보완하여 양성과 음성의 판정기준을 강화한다면 CLO test의 특이도와 민감도가 상승할 것으로 생각된다. 또한 김 등¹⁶⁾은 CLO test의 양성 반응이 1시간까지 총 85.4%에서 양성이라고 보고하였으나, 본 연구에서도 1시간까지 86.5%에서 양성으로 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서 병리조직검사상 *H. pylori*의 밀도가 1이었던 경우 CLO test의 양성률은 61%로 39%에서는 CLO test 음성이었다. 이는 병리조직학적으로 *H. pylori*의 밀도가 낮은 경우 상당수에서는 CLO test의 위음성이 생길 수 있음을 나타낸다. CLO test의 위음성이 생기는 이유로는 *H. pylori*의 분포가 patchy하기 때문에 *H. pylori*가 없는 부위에서 생검되기 때문으로 생각할 수 있다¹⁷⁾. 따라서 본 연구에서 *H. pylori*의 등급이 1인 경우가 *H. pylori*가 있는 전체의 53%에 해당됨을 볼 때 *H. pylori* 감염의 정확한 진단을 위해서는 CLO test 검사 단독 보다는 병리조직검사를 추가로 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

한편 본 연구에서 병리조직검사상 *H. pylori*가 관찰되지 않았으나 CLO test가 양성이었던 경우가 27%였

고, 특히 17%는 1시간내에 양성으로 변하였다. CLO test가 위양성으로 나오는 경우는 *H. pylori* 이외의 다른 요소분해효소를 갖는 세균의 오염을 생각할 수 있으나 CLO test 배지에 이미 포함된 중균제에 의해 다른 세균의 성장은 억제되기 때문에 위양성의 가능성은 극히 미약하다고 한다³⁾. 따라서 이 결과는 CLO test의 위양성 보다는 병리조직검사의 위음성일 가능성이 더 많다고 생각되며, 병리조직검사의 민감도를 증가시키기 위해서는 *H. pylori*에 대한 특수염색을 추가하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중성구 침윤 정도를 나타내는 위점막 활성화도와 림프구 침윤 정도를 나타내는 만성 염증 정도는 *H. pylori*의 밀도와 비례한다¹⁸⁻²⁰⁾. 본 연구에서는 위점막 활성화도와 만성 염증의 등급이 높아짐에 따라 CLO test 양성률이 증가하는 경향을 보였고, 특히 위점막 활성화도가 0인 경우 CLO test는 모두 음성이었다. 이러한 결과는 *H. pylori* 밀도 증가에 의한 간접적인 영향으로 해석된다.

결론적으로 병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도 및 위염의 등급은 CLO test의 양성률과 관련이 있었으며, CLO test가 1시간 이내에 빨리 양성으로 변하는 경우는 병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도가 높음을 알 수 있었다. 그러나 병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도의 등급이 낮은 경우는 CLO test에 위음성이 나올 수 있으므로 *H. pylori* 감염의 정확한 진단을 위해서는 두 검사를 병행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

요 약

목 적 :

위점막의 병리조직검사상 *H. pylori*의 밀도 및 위염의 정도에 따른 CLO test 양성률의 차이를 알아보고자 하였다.

대 상 :

1998년 7월부터 1998년 12월까지 이화의대부속 등 대문병원에서 병리조직검사와 CLO test를 시행한 100례를 대상으로 하였다.

방 법 :

위전정부 대만측에서 2점의 위생검조직을 채취하여 1점은 병리조직학적 검사에 다른 1점은 CLO test에 이용하였다.

결 과 :

1) CLO test는 100례 중 52례(52%)에서 양성이었고, 이 중 45례(86.5%)가 1시간 이내에 양성으로 변하였다.

2) 병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도, 위점막의 활성화도 및 만성 염증의 등급에 비례하여 1시간 이내 CLO test 양성률이 높아지는 경향을 보였다.

3) CLO test가 1시간 이내에 양성으로 변했던 예들의 *H. pylori* 밀도의 평균등급은 CLO test가 1시간 부터 24시간 사이에 양성으로 변했던 예들에 비해 유의하게 높았다.

결 론 :

병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도 및 위염의 등급은 CLO test의 양성률과 관련이 있었으며, 특히 CLO test가 1시간 이내에 빨리 양성으로 변하는 경우는 병리조직학적 검사상 *H. pylori* 밀도가 높음을 알 수 있었다.

References

- 1) Nichols L, Sughayer M, DeGiordani PC, Balogh K, Pleskow D, Eichelberger, et al : *Evaluation of diagnostic methods for Helicobacter pylori gastritis. Am J Clin Pathol* 1991 ; 95 : 769-773
- 2) Schnell GA, Schubert TT : *Usefulness of culture, histology and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. Am J Gastroenterol* 1989 ; 84 : 133-137
- 3) Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow ED : *Rapid urease test in the management of Campylobacter pyloridis-associated gastritis. Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 200-210
- 4) McNulty CAM, Wise R : *Rapid diagnosis of Campylobacter-associated gastritis. Lancet* 1987 ; i : 13-14
- 5) 김도영 · 김성숙 : 십이지장궤양 환자에서 시행한 Rapid urease Test(CLO test)의 임상적 의의. 이화의대지 1995 ; 18 : 375-381
- 6) 김도영 · 문일환 : *Helicobacter pylori* 감염의 진단을 위한 CLO Test를 시행한 환자들에 대한 임상적 분석. 이화의대지 1998 ; 21 : 217-224
- 7) Humphries H, Dooley CO, Leury D, et al : *Effect of therapy on Campylobacter pyloridis : A randomized trial(Abstract). Gut* 1986 ; 27 : A611

- 8) Price AB : *The Sydney system. Histologic division. J Gastroenterol Hepatol* 1991 ; 6 : 209-222
- 9) Zaitoun AM : *Histology compared with chemical testing for urease for rapid detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens. J Clin Pathol* 1993 ; 46 : 684-685
- 10) Borsch G, Adamek R, Sandmann M, Wegener M, Schmidt G, Leverkus F, et al : *Comparison of biopsy urease test and histologic examination for detection of Campylobacter pylori in duodenal, antral and fundic biopsies. Hepatogastroenterology* 1987 ; 34 : 236-241
- 11) Niv Y, Sperber AD, Scapa E, Maoz E, Fraser G, Druzd T, et al : *A comparison of new rapid urease tests for detection of Helicobacter pylori : test characteristics and factors affecting positivity and time to positivity. J Clin Gastroenterol* 1998 ; 27 : 327-340
- 12) Labenz J, Barsch G, Peitz U, Aygen S, Henemann O, Tillenburg B, et al : *Validity of a novel biopsy urease test(HUT) and a simplified 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection and estimation of the severity of gastritis. Digestion* 1996 ; 57 : 391-397
- 13) Lewis JD, Kroser J, Bevan J, Furth EE, Metz DC : *Urease-based tests for Helicobacter pylori gastritis. Accurate for diagnosis but poor correlation with disease severity. J Clin Gastroenterol* 1997 ; 25 : 415-420
- 14) 손지원 · 한상영 · 최석렬 · 신우원 · 홍숙희 · 한진영 : 만성 위염에서 *Helicobacter pylori*에 대한 간편 검사법들의 진단율 비교. 대한내과학회지 46 : 62-70
- 15) 서정기 · 심재건 · 김의종 : 소아 *H. pylori* 위염의 혈청학적 진단 : 정상 학동기 아동과 위장관 증상 환자에서의 유병실태 및 혈청학적 진단의 정확도에 관한 연구. 대한소화기내시경학회지 1993 ; 13 : 673-684
- 16) 김나영 · 김경영 · 김지영 · 전호춘 · 차성은 · 이계희 등 : 위점막내 *Helicobacter pylori*의 검출빈도. 대한내과학회지 1993 ; 45 : 77-83
- 17) Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ : *Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease. Med J Aust* 1985 ; 142 : 439-444
- 18) 고경혁 · 박철근 · 최천식 · 박홍래 · 이정희 · 이혜정 등 : *Helicobacter pylori* 감염과 위점막의 병리조직학적 양상. 대한병리학회지 1996 ; 30 : 199
- 19) Di Napoli A, Petrino R, Boero M, Bellis D, Chi-

andussi L : *Quantitative assessment of histologic changes in chronic gastritis after eradication of Helicobacter pylori.* *J Clin Pathol* 1992 ; 45 : 796

20) 조형일 · 박형석 · 송기호 · 인행환 · 윤성욱 · 김예

리 · 이재동 등 : *Helicobacter pylori* 감염에 의한 위염의 병리조직학적 양상 및 박멸치료 후의 호전. *대한내과학회지* 1998 ; 54 : 158-167