

***Helicobacter pylori* 감염의 진단법 비교: 조직검사, 신속요소분해검사, 배양, 혈청학적 검사 및 중합효소연쇄반응**

이 미 애 허 정 원

이화여자대학교 의과대학 임상병리과학교실

Comparison of Different Methods for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection : Histology, CLO test, Culture, Serologic test and PCR

Mi Ae Lee, M.D. and Jung Won Huh, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Backgrounds : *Helicobacter pylori* infection is now recognized as a cause of chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric carcinoma and lymphoma. Several diagnostic methods of *H. pylori* infection, such as histopathology, culture, rapid urease test, urea breath test, serologic test and polymerase chain reaction(PCR) have been used. This study aimed to compared with different diagnostic methods of *H. pylori* infection and determined the appropriate cut-off value of IgG anti-*H. pylori* antibody using receiver operating characteristic(ROC) curve.

Methods : We compared sensitivities, specificities and efficiencies of histology, CLO test, culture, IgG anti-*H. pylori* Ab and PCR using the *ureC* gene in gastric biopsy specimens from 112 *H. pylori* patients and 140 control group.

Results : The sensitivities of histology, CLO test, culture, IgG anti-*H. pylori* Ab and PCR were 72%, 91%, 86%, 82% and 94%, respectively and the specificities of histology, CLO test, culture, IgG anti-*H. pylori* Ab and PCR were 96%, 99%, 100%, 73% and 99%, respectively. The efficiencies of histology, CLO test, culture, IgG anti-*H. pylori* Ab and PCR were 88%, 96%, 89%, 77% and 97%, respectively. From the ROC curve, the cut-off value of the anti-*H. pylori* Ab determined 10U/mL in which sensitivity was 82% and specificity was 82%.

Conclusions : These findings suggest that the PCR assay in gastric biopsy is the most sensitive and efficient diagnostic method of *H. pylori* infection and the cut-off value of the anti-*H. pylori* Ab determines 10U/mL showing highest efficiency.

Key word : *Helicobacter pylori*. PCR. anti-*H. pylori* antibody. ROC curve

교신저자 : 이 미 애

(158-710) 서울시 양천구 목동 911-1

이대목동병원 임상병리과

전화 : 02-650-5222, 5030 Fax : 02-654-7948

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 1983년 Warren과

Marshall[1]이 처음 분리한 이래 최근들어 만성위염 및 소화성궤양의 중요한 원인이며 위선암 및 위림프종 발생의 중요한 위험인자로 인식되고 있다[2-4]. 특히 십이지장궤양은 기존의 산분비 억제제로 치료하면 대부분 치유되나 재발이 흔하여 문제시되는데 *H. pylori*에 대한 박멸치료를 시행하면 재발을 현저히 억제할 수 있다고 한다[2,4]. 그러므로 이균주를 보다 정확하고 예민하게 진단하는 방법이 요구된다. *H. pylori* 진단방법으로는 위생검조직의 조직검사, 배양, 신속요소분해검사(rapid urease test)와 같은 위내시경을 이용한 침습적 방법과 요소호기검사(urea breath test) 및 혈청학적 검사 등과 같은 비침습적 방법이 있으며[2,4-6] 최근 분자생물학적 진단법의 개발로 chromosomal DNA, 16s RNA, urease유전자 등의 여러 가지 시발체(primer)를 이용한 PCR(polymerase chain reaction, 중합효소연쇄반응)[7-11]이 도입되어 보다 빠르고 예민한 진단이 가능하게 되었다.

이에 저자는 위생검조직에서 *H. pylori*에 특이한 *ureC* 유전자를 시발체로 한 PCR, 조직검사, 신속요소분해검사, 배양 및 혈청학적 검사를 시행하여 각 진단 방법에 따른 민감도, 특이도 및 진단적 효용성을 비교하여 *H. pylori* 진단을 위한 임상적 유용성을 평가하고자 하였고 비침습검사인 혈청학적 검사는 민감도와 특이도에 따른 receiver operating characteristic(ROC) curve를 이용하여 기준치(cut-off)를 정하여 진단적 유용성을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1995년 12월부터 1997년 12월까지 *H. pylori* 감염이 의심되었던 환자의 위생검조직에서 *H. pylori* 조직검사, CLO검사, 배양 및 PCR과 혈청에서 anti-*H. pylori* 항체 검사를 시행한 환자 중에서 배양을 시행했거나 최소한 3가지이상의 검사를 시행하였던 환자 252명을 대상으로 하였다. 이들 환자중 확진검사인 배양에서 양성이거나 다른 4가지 검사중 2개이상에서 양성을 나타낼 때 *H. pylori*감염 양성으로 진단하였는데 이 진단기준에 의하면 총 252명중 *H. pylori*감염 양성군은 112명, 음성군은 140명이었다.

2. 방법

1) 조직검사

위생검조직을 Hematoxylin-Eosin(H-E)염색 및 modified Giemsa염색을 하여 *H. pylori* 균주유무를 관찰하였다.

2) CLO검사

신속요소분해검사는 CLO검사(Delta-West, Australia)를 사용하여 검사하였는데 조직을 노란색의 겔에 넣어 24 시간까지 관찰하여 적색으로 변하면 양성으로 판정하였다.

3) 배양

위내시경 생검조직을 잘게 갈아서 blood agar plate 와 chocolate agar에 접종하고 Campy pouch(BBL, Becton Dickinson, USA)를 이용하여 미호기성 상태로 37 항온기에서 7일까지 배양한후 매일 육안 관찰하였다. 무색 투명한 작은 물방울 모양의 특징적인 집락이 그람염색에서 그람음성의 만곡된 간균, oxidase, catalase 및 urease검사에 양성이면 *H. pylori*로 동정하였다.

4) 혈청학적 검사

IgG anti-*H. pylori* EIA kit(Cobas Core, Roche Diagnostic Systems, Switzerland)를 이용하여 효소면역측정법으로 측정하였는데 측정범위는 0-200 U/mL이었고 항체가는 6U/mL 이상을 양성으로 판정하였다[12].

5) PCR

가. DNA 분리

PCR을 시행하기 위해 위생검 조직을 -70°C에 냉동 보관하였다. 위생검조직을 잘게 갈아서 50mM Tris pH 8.3 with 200 µg/mL proteinase K용액 100 µL에 부유시킨후 37 수조에서 가볍게 흔들면서 하룻밤 반응시켰다. 이를 5분간 끓인후 5분간 얼음에 넣은다음 12,000rpm, 5분간 원심시켜 상청액 10 µL를 취하여 PCR에 사용하였다.

나. PCR조건

Labigne 등[13]에 의해 클로닝된 *H. pylori*에 특이한 *ureC* 유전자를 시발체(5'-AAGCTTTTAGGGGTGTAGG GGGTTT-3', 5'-AAGCCTTACTTTCTAACACTAACGC-3')로 하였다. 반응액은 주형DNA 10 µL, 증류수, 10x PCR buffer, 0.2mM dNTP(dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.6 µM 각 시발체, Taq polymerase 2.5U의 총 50 µL로 하였다. PCR은 DNA Thermal cycler(Perkin-Elmer Cetus, CA, USA)를 사용하였으며 반응온도 및 시간은 94 에서 5분간 열처리후 denaturation은 94 2분, annealing은 55 2분, extension은 72 2분간의 총 35회를 시행하였고, 마지막 extension은 72 에서 7분간으로 연장하였다. 시료 DNA대신에 임상검체에서 배양된 *H. pylori*균주에서 분리한 DNA와 1xTE완충액을 각기 넣어 양성과 음성대조로 사용하였다.

다. 전기영동

PCR을 실시한 후 반응산물 10 µL를 취하여 전기영동 완충액 1 µL와 섞은 다음 ethidium bromide가 함유된 2% NuSieve 3:1 agarose gel (FMC BioProducts, USA)에 10 µL씩 가하여 100V의 직류로 30분간 전기영동시킨후 UV



Fig. 1. The PCR results by amplification of the *ureC* gene specific for *H. pylori* in gastric biopsy specimens. Lanes: 1, DNA Molecular-Weight Marker VI; 2-8, positive results; 9, negative control (TE buffer); 10, positive control (*H. pylori* DNA).

transilluminator (Spectroliner TVC-312A, Spectronics Cor., NY, USA)와 폴라로이드 카메라로 사진촬영하였다. 이때 증폭된 DNA는 DNA molecular marker VI (Boehringer-Mannheim, Germany)와 비교하여 294bp band가 확인되면 PCR 양성으로 하였다 (Fig. 1).

3. 결과 분석

조직검사, CLO 검사, 배양, 혈청학적 검사 및 PCR의 각 방법에 따른 *H. pylori* 감염 진단의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 및 진단적 효율성을 구하고 혈청학적 검사는 진단적 민감도와 특이도에 따른 ROC curve를 이용하여 *H. pylori* 감염 진단의 항체 기준치를 정하였고 이에 따른 임상적 유용성을 평가하였다.

결 과

1. *H. pylori* 감염 진단에 있어서 각 방법간의 비교

총 252명 환자는 조직검사, 신속요소분해검사(CLO), 배양, 혈청학적 검사(IgG anti-*H. pylori* Ab) 및 PCR 결과에 의해 *H. pylori* 감염 양성 112명이었고 140명은 음성 이었는데 이에 따른 민감도를 보면 PCR 94%로 가장 높았고 CLO 검사 91%, 배양 86%, 혈청학적 검사 82%, 조직검사 72%의 순이었고 특이도는 배양이 100%로 가장 높았고 PCR 및 CLO 검사 99%, 조직검사 96% 순이었고 혈청학적 검사가 73%로 가장 낮았다. 진단적 효

율성을 보면 PCR이 97%로 가장 높았고 CLO 검사 96%, 배양 89%, 조직검사 88%, 혈청학적 검사 77%의 순이었다

(Table 1).

2. ROC curve에 의한 anti-*H. pylori* 항체 기준치

상기 진단기준에 따른 *H. pylori* 감염 양성군 38명과 음성군 45명에서 키트편람에서 제시하는 6U/mL을 기준으로 했을 때 민감도는 82% 및 특이도 73%로 여러진단 방법 중 가장 낮은 효율성을 보였으나, *H. pylori* 감염 양성군의 평균 항체치는 54.4 ± 63.5 U/mL로 음성군 7.2 ± 13.1 U/mL에 비해 통계학적으로 유의 있게 높았다 ($P < 0.000$ T-test). ROC curve에 의하면 민감도와 특이도가 가장 높은 항체 기준치는 10U/mL로 나타났고 이점에서 민감도 82%, 특이도 82%, 진단적 효율성 82%이었으며, 항체치 57U/mL를 기준으로 정했을 때에 특이도는 100%, 민감도 32%로 나타났다 (Fig. 2, 3).

고 찰

만성 위염, 위 및 십이지장궤양의 가장 중요한 원인균인 *H. pylori*의 진단방법에는 위내시경을 이용한 침습적 방법과 비침습적 방법이 있는데, 침습적 방법으로는 위생검조직의 조직검사, 배양, 신속요소분해검사 및 PCR이 있고 비침습적 방법으로는 요소호기검사 및 혈청학적 검사가 있다[2,4-6]. 조직검사는 위생검조직에서 *H. pylori* 균주를 직접 검출하는 방법으로 염증의 유형이나 정도를 알 수 있어 편리하고 간단한 방법이지만 *H. pylori*와 비슷한 균주에 의해 위양성을 보일 수 있으며 판독하는 병리의사의 경험이나 생검부위에 따라 달라질 수 있다[14]. 염색방법은 H-E 염색, Warthin-tarry silver 염색 및 modified Giemsa 염색이 있는데 Warthin-tarry silver 염색의 검출율이 H-E 염색보다 높지만 술식이 복잡하고 비용이 비싸고 은 침전물과 균주를 혼동할 수 있어 보다 간단한 방법인 modified Giemsa 염색이 통상적 염색법으로 추천되고 있다. 본 연구에서 조직검사의 민감도가 72%로 다른 진단방법중 가장 낮았고 다른 연구자[7,15,16]들에 의한 민감도 90-99%에

Table 1. Comparisons of sensitivities, specificities and efficiencies of different methods for the diagnosis of *H. pylori* infection

Methods	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV* (%)	NPV† (%)	Efficiency (%)
Histology	49/68 (72)	127/132 (96)	49/54 (91)	127/146 (87)	176/200 (88)
CLO test	61/67 (91)	101/102 (99)	61/62 (98)	101/107 (94)	162/169 (96)
Culture	60/70 (86)	20/20 (100)	60/60 (100)	20/30 (67)	80/90 (89)
Serology ‡	31/38 (82)	33/45 (73)	31/43 (72)	33/40 (83)	64/83 (77)
PCR	95/101 (94)	110/111 (99)	95/96 (99)	110/116 (95)	205/212 (97)

*PPV positive predictive value; †NPV negative predictive value;

‡IgG anti-*H. pylori* antibody (Roche diagnostic systems, Switzerland)



Fig. 2. IgG anti-*H. pylori* Ab titer using EIA with *H. pylori* patients and control group

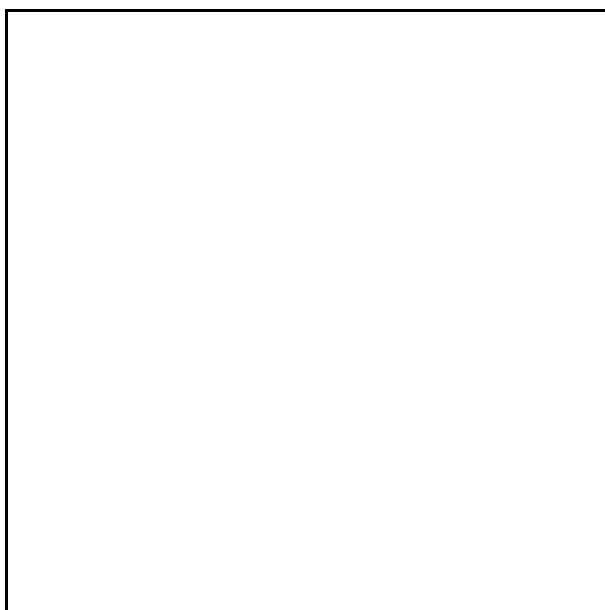


Fig. 3. ROC curve of IgG anti-*H. pylori* Ab titer with *H. pylori* infection patients and control group

비해서도 낮았으나 김 등[17]이 보고한 통상적 H-E염색에 의한 43% 보다는 매우 높았다. 본 연구에서는 H-E염색에 의한 조직검사로 *H. pylori*균주를 진단한 검체가 일부 포함되어서 민감도가 낮게 나타났고 본 연구결과에 포함시키지 않았지만 숙련된 병리의사가 modified Giemsa염색법으로 재검한 결과에 의한 민감도는 97%, 특이도는 95%로 매우 높았으므로 검출율을 높이려면 modified Giemsa 염색을 시행하여 숙련된 병리의사에 의해 *H. pylori*균주를 진단하는 것이 필요하겠

다.

생검조직을 요소가 포함된 배지에 넣어 요소분해효소 생성 균주에 의해 요소가 분해되어 pH변화에 의해 검출하는 CLO검사 등과 같은 신속요소분해검사가 비용이 적게 들고 신속하고 간단한 검사법으로 민감도 79-97%, 특이도 86-98%로 보고되어 침습적 방법 중에서 비교적 좋은 검사로 알려져 있으나 균주가 적으면 위음성을 나타내며 다른 요소분해균주에 의해 위양성을 나타낼 수 있어 특이도가 배양에 비해 낮다[4,7,10,18]. 본 연구에서는 신속요소분해검사의 민감도 91%, 특이도 99%, 진단적 효율도 96%로 PCR다음으로 민감하고 특이도가 높은 검사로 나타나서 PCR이 비용이 많이 들고 방법이 복잡하므로 CLO검사는 통상적으로 임상적이 시행하기 가장 쉽고 좋은 검사라 생각된다.

배양은 균주를 증명하기 위한 표준방법이며 확진방법으로 특이도 100%로 가장 높지만 검체 수송 방법, 배지선택, 미호기성 상태 등에 따라 분리율이 달라질 수 있는 까다로운 균주로 민감도가 연구자들에 따라 77-94%로 보고되어 다른 방법에 비해 상대적으로 낮다[7,15,16,18]. 그러나 항균제 감수성 검사를 시행할 수 있으므로 내성이 의심되는 경우는 꼭 배양을 실시해야 한다. 처음 Marshall 등[1]이 보고할 때는 7% 말혈액이 들어있는 brain-heart infusion chocolate agar를 사용하여 배양하였는데 그후 비선택배지로 5-7% 면양 또는 말혈액이 들어있는 brucella, brain-heart infusion agar(BHIA), tryptic soy agar(TSA), chocolate agar 등이 사용되어 왔는데 Hachem 등[19]에 의하면 7% 말혈액이 들은 BHIA가 가장 좋으나 가장 쉽게 사용할 수 있는 배지는 TSA라고 하였다. 오염이 많은 검체에서는 선택배지로

Egg yolk emulsion agar(EYE), Skirrow's medium, Dent's medium, modified Thayer-Martin Medium, Pylori medium 등이 이용되고 있으며 연구자에 따라 분리율이 다르나 일반적으로 EYE가 분리율이 좋다고 알려져 있으며 Piccolomini 등[20]은 EYE와 modified chocolate agar 병용시 민감도 100%, EYE와 TSA 병용시 96.5%순으로 보고하여 분리율을 높이려면 선택배지와 비선택배지를 병용하여 사용하는 것이 좋다고 하였다. 본 연구에서 5% 면양혈액한천배지와 chocolate agar를 사용하여 배양하였는데 민감도가 86%로 나타나서 다른 연구자들[7,15, 16,18]의 77-94%와 비슷한 결과를 보였으나 보다 민감도를 높이려면 선택배지를 병용하여 사용하는 것이 필요하다고 생각된다.

최근 분자생물학적 진단법의 개발로 H. pylori 감염 진단에도 신속하고 예민한 방법인 PCR이 응용되고 있다. H. pylori 위한 PCR의 시발체로는 chromosomal DNA, 16s RNA 및 urease유전자 등이 이용되고있는데 Valentine 등[21]은 chromosomal DNA를 이용한 PCR을 기술하였고 1994년 Fabre 등[7]에 의하면 위생검조직에서 CLO검사, 배양 및 조직검사가 77-90%의 민감도를 보인데 비해 이를 이용한 PCR의 민감도가 96%로 가장 높고, 특이도는 100%로 배양과 같다고하여 좋은 검사방법이라고 하였다. 그후 16s rRNA를 이용한 PCR은 Ho 등[9] 및 Peek 등[22]에 의해 시행되어 민감도 94%, 특이도 98%로 보고 했으며 H. pylori의 중요한 병인으로 생각되는 요소분해효소는 H. pylori균주가 위내의 강산성에서 생존할 수 있도록 작용하여 전지균가가 가능하도록 하고 H⁺을 역확산하거나 gastrin생성을 자극하여 위점막의 산성을 증진시킨다고 하였고 요소분해효소에 의해 가수분해되어 생성되는 암모니아가 위상피 세포에 세포독소로 작용할 수 있다고 하는데 Labigne 등[13]에 의해 이유전자가 클로닝되어 H. pylori 진단에 이용되고 있다. Lage 등[10]이 ureC유전자를 이용한 PCR을 시행한 결과에 의하면 민감도는 3.6fg DNA 정도로 H. pylori 두지놈(genome)에 해당된다고 하였으며 H. pylori 이외의 Helicobacter species, Campylobacter species 및 다른 요소분해효소양성 세균들에서는 모두 음성으로 나타나서 특이도가 매우 높다고 하였다. 본 연구에서는 조직생검에서 직접 PCR을 시행하여 다른 방법들과 비교하였는데 PCR의 민감도가 94%로 조직검사, 혈청학적 검사, 신속요소분해검사 및 배양의 민감도 72-91%에 비해 보다 높았고 특이도는 99%로 배양 100%와 거의 비슷하였으며 진단적 효율성도 다른방법 77-96%에 비해 PCR 97%로 가장 높게 나타나서 PCR이 H. pylori 감염의 효과적인 진단방법으로 이용될 수 있다고 생각된다. 또한 최근 H. pylori의 병인과 관련된 유전자들이 알려지고 있는데 이중 cagA 유전자[22](cytotoxin-associated antigen)는 96-138kDa의 단백질을 생성하는 유전자로 공포형성 독소 생성과 관련되어

있으며, PCR이 시행되어 cagA 유전자 양성 균주가 위염만 있는 환자의 55-73%에 비해 십이지장궤양 환자의 76- 92%로 높아서 독립표지자나 염증표지자 등으로 이용될 수 있을 것이라고 하였고[24], vacA유전자[25](vacuolating cytotoxin)는 일부 균주에서만 표현되어 이들이 세포독성과 관련있다고 보고되고 있어 PCR을 이용하여 진단뿐만 아니라 병인과 관련된 연구 및 항균제 내성 균주 검출 등을 할 수 있는 장점이 있다.

H. pylori 감염의 비침습적 진단방법 중 가장 널리 사용되는 방법인 ELISA를 이용한 anti-H. pylori 항체검사는 수행하기 쉽고, 빠르고, 비용이 경제적인 방법으로 83-98%의 민감도를 보이나 특이도가 53-100%로 낮은 것이 단점이다[15-18,26]. H. pylori균주는 10개 정도의 이질성을 갖는 항원을 보여 혈청학적 검사에 사용되는 항원에 따라 민감도와 특이도가 달라질 수 있으며 이중 cagA 단백질은 60-80%의 균주에서 표현되며 위염정도, 십이지장궤양 및 위암과 연관이 있다고 알려져 있다[27]. 본 연구에서는 IgG anti-Helicobacter 항체치를 키트판에서 제시하는 6U/mL을 기준으로 했을때 민감도는 82% 및 특이도 73%로 여러진단 방법 중 가장 낮은 효율성을 보였으나 감염 양성균의 평균 항체치는 54.4 ± 63.5 U/mL로 음성군 7.2 ± 13.1 U/mL에 비해 통계학적으로 유의 있게 높았다. 또한 ROC curve에 의하면 민감도와 특이도가 가장 높은 항체 기준치는 10U/mL로 나타났고 이점에서의 민감도 82%, 특이도 82%, 진단적 효율성 82%로 국내 연구자들[17,26]의 민감도 80-84%, 특이도 33-52% 보다는 매우 높아서 검사실마다 사용하는 혈청학적 검사법에 따라 기준치를 재평가하는 것이 필요하다고 하겠다. 본 연구에서 항체치 57U/mL를 기준으로 정했을 때에 특이도는 100%로 나타나서 민감도는 낮지만 항체치가 아주 높을 때는 H. pylori 감염진단이 가능하여 혈청학적 방법도 제한점을 알고 해석한다면 좋은 검사로 이용될 수 있다고 생각된다.

요 약

배 경 : Helicobacter pylori 감염은 만성위염과 소화성궤양의 원인이며 또한 위선암과 위림프종 발생의 중요한 위험인자로 인식되고 있다. H. pylori 감염의 진단방법에는 조직검사, 배양, 신속요소분해검사, 요소호기검사, 혈청학적검사 및 PCR이 이용되고 있다. 이에 저자들은 위생검조직에서 H. pylori 감염의 각 진단방법에 따른 민감도, 특이도 및 진단적 효율성을 비교하고자 하였고, receiver operating characteristic(ROC) curve를 이용하여 anti-H. pylori 항체 기준치를 정하여 진단적 유용성을 얻고자 하였다.

방 법 : 1995년 12월부터 1997년 12월까지 H. pylori 감염 양성 112명, 음성 140명을 대상으로 위생검조직에서 조직검사, CLO검사, 배양 및 ureC 유전자를 시발

체로 이용한 PCR 및 혈청에서 IgG anti-*H. pylori* 항체검사(Roche Diagnostic Systems, Switzerland)를 시행하여 각 방법에 따른 민감도, 특이도, 진단적 효율성을 비교하였고 ROC curve를 이용한 항체기준치를 정하였다.

결 과 : *H. pylori* 진단 방법의 민감도를 보면 PCR 94%로 가장 높았고 CLO검사 91%, 배양 86%, 혈청학적 검사 82%, 조직검사 72%의 순이었고 특이도는 배양이 100%로 가장 높았고 PCR 및 CLO검사 99%, 조직검사 96%, 혈청학적 검사 73%로 순이었다. 진단적 효율성을 보면 PCR이 97%, CLO검사 96%, 배양 89%, 조직검사 88%, 혈청학적 검사 77%의 순이었다. *H. pylori* 감염 양성군의 평균 항체치는 54.4 ± 63.5 U/mL로 음성군 7.2 ± 13.1 U/mL에 비해 통계학적으로 유의 있게 높았다. ROC curve에 의한 민감도와 특이도가 가장 높은 항체기준치는 10U/mL로 나타났고 이점에서 민감도 82%, 특이도 82%이었다.

결 론 : 직에서 *H. pylori* 감염 진단에는 PCR이 기존의 다른 방법보다 가장 민감하고 효율성이 높은 방법이며, 혈청학적 검사에서 가장 효율성이 높은 항체기준치는 10U/mL로 생각된다.

참 고 문 헌

- Warren JR and Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-5.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990;161: 626-33.
- Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, Morgan AG. Systemic and mucosal humoral response to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993;34:1339-43.
- Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324:1043-8.
- Gray SF, Wyatt JI, Rathbone BJ. Simplified techniques for identifying *Campylobacter pyloridis*. *J Clin Microbiol* 1986;39:1279.
- Graham DY, Evans DJ Jr, Alpert LC, Klein PD, Evans DG, Opekun AR, Boutton TW. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 1987;1:1174-7.
- Fabre R, Sobhani I, Laurent-Puig P, Hedef N, Yazigi N, Vissuzaine C, et al. Polymerase chain reaction assay for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens: comparison with culture, rapid urease test, and histopathological tests. *Gut* 1994;35:905-8.
- Hammer M, Tyszkiewicz T, Wadstrom T, O'Toole PW. Rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy material by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:54-8.
- Ho S, Hoyle JA, Lewis FA, Secker AD, Cross D, Mapstone NP, et al. Direct polymerase chain reaction test for detection of *Helicobacter pylori* in humans and animals. *J Clin Microbiol* 1991;29:2543-9.
- Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, Burette A, Butzler JP, Bollen A, Glupczynski Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: Comparison with other invasive techniques and detection of *cagA* gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1995;33:2752-6.
- 이미애. 위조직에서 중합효소연쇄반응을 이용한 *Helicobacter pylori* 감염의 진단. *이화의대지* 1996;19: 403-8.
- Roche Diagnostic Systems. *Cobas Core II Assay Manual*. Switzerland; Roche Diagnostic Systems, 1995.
- Labigne A, Cussac V, Courcoux P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter pylori* genes responsible for urease activity. *J Bacteriol* 1991;173: 1920-31.
- Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF, Guerrant RL, McCallum RW. Ultrastructure of another spiral organism associated with human gastritis. *Dig Dis Sci* 1989;34: 1787-91.
- Jerris RC. *Helicobacter*. In: Murray PR et al, ed. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington, D.C.: ASM Press 1995:492-8.
- Dunn BE. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. In: Rose NR et al, ed. *Manual of clinical laboratory immunology*. 5th ed. Washington, D.C.: ASM Press 1997:498-501.
- 김신경 및 김신규. *Helicobacter pylori* 감염 진단에 있어서 혈청학적 검사법의 재평가. *대한임상병리학회지* 1998;18:96-100.
- Weiss J, Mecca J, Da Silva E, Gassner D. Comparison of PCR and other diagnostic techniques for detection of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. *J Clin Microbiol* 1994;32:1663-8.
- Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995;48:14-6.
- Piccolomini RP, Bonaventura GD, Festi D, Catamo G, Laterza F, Neri M. Optimal combination of media for primary isolation of *Helicobacter pylori* from gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35:1541-4.
- Valentine JL, Athur RR, Mobley HLT, Dick JD. Detection of *Helicobacter pylori* by using the PCR. *J Clin Microbiol* 1991;29:689-95.
- Peek RM, Miller GG, Tham K, Perez-perz GI, Cover TL, Atherton JC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* gene expression in human gastric mucosa. *J Clin Microbiol* 1995;33:28-32.
- Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993;61:1799-1809.
- 이미애 및 홍기숙. 위조직에서 중합효소연쇄반응에 의한 *Helicobacter pylori* 균주의 *cagA* 유전자 검출.

- 대한임상병리학회지 1997;17:473-80.
25. Phadnis SH, Bver D, Janzon L, Normark S, Wesblom TU. *Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of Helicobacter pylori. Infect Immun* 1994;62:1557-65.
26. 이국래. 임창영. 이동호. 윤정한. 이한주. 정현채 등. *Helicobacter pylori* 감염 진단에서 QuickVue H. pylori 검사와 기존의 IgG ELISA 검사와의 비교, 검토. 대한 소화기학회지 1997;29:35-40.
27. Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MKR, Perez-Perz GI, Blaser MJ. *Serologic detection of infection with cagA⁺ Helicobacter pylori strains. J Clin Microbiol* 1995;33:1496-5.