

Helicobacter pylori 감염 진단을 위한 Urea Breath Test의 평가

이종욱, 이남금*, 배수환*, 김범수**, 최원**, 이돈행**, 김형길**, 김영수**

건양대학교병원 임상병리과, 인하대학교 임상병리과학교실*, 내과학교실**

Evaluation of Urea Breath Test for the Detection of *Helicobacter pylori* Infection

Jongwook Lee, M.D., Nam Keum Lee*, M.T., Soo Hwan Pai*, M.D., Pum Soo Kim**, M.D.,
Won Choi, M.D**, Don Hang Lee**, M.D., Hyung Gil**, M.D., and Young Soo Kim**, M.D.

Department of Clinical Pathology, Konyang University Hospital, Taejeon, Departments of Clinical
Pathology*, Internal Medicine**, Inha University Medical College, Incheon, Korea

Background : *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is closely associated with gastritis, peptic ulcer and gastric carcinoma. We evaluated the reliability and usefulness of ¹³C-urea breath test (¹³C-UBT) for the detection of *H. pylori* infection and searched for the cut-off value of the test.

Method : We investigated 45 patients, who underwent esophagoduodenoscopy with multiple biopsy specimens taken for culture, histology and rapid urease test, and ¹³C-UBT. Sensitivity and specificity of UBT were calculated against the combined biopsy-based test results.

Result : Of 45 patients, 26 were found to be *H. pylori*-positive according to combined biopsy-based test results. Sensitivity and specificity of the ¹³C-UBT were 100.0% and 89.5%, respectively.

Conclusion : The urea breath test provides a simple and reliable and noninvasive method of assessing *H. pylori* infection status. (*Korean J Clin Microbiol* 2000;3:111-115)

Key words : *Helicobacter pylori*, Urea breath test

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 위염, 소화성 궤양 및 위암[1]의 원인균으로 알려지면서, 이 세균의 빠르고, 정확한 진단 방법이 요구되고 있다. *H. pylori*의 진단 방법에는 비침습적 방법과 침습적 방법이 있는데, 비침습적 방법 중 Urea Breath test (UBT)는 민감도와 특이도가 높아 'clinical gold standard'로 알려져 있다.

Graham 등은[2] 1987년 *H. pylori*균의 진단을 위해 ¹³C-UBT를 처음으로 보고했다. 이 검사법은 비침습적이며 가장 확실한 검사법으로서 주목을 받았지만, ¹³C-

urea가 고가이고, 특수한 검출장치가 보급되어 있지 않은 등의 이유로 실용화되지 않았다가 1996년 9월 미국 FDA에서 공인받았고, 그 후 많은 변화를 거쳐 현재는 매우 간편하고, 정확한 검사로 개발되고 있다[3].

UBT는 환자가 ¹⁴C 또는 ¹³C이 첨가된 요소를 복용하면, 위점막에서 *H. pylori*의 요소분해효소에 의해 암모니아와 이산화탄소로 분해되고, 이때 호흡을 통해서 배출되는 이산화탄소를 측정하는 방법이다[2-5].

최근 국내 대학병원을 중심으로 UBT 장비가 도입되어 쓰이고 있고, 본원에도 도입될 예정이어서 도입 예정인 UBT의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 2월부터 4월까지 인하대병원 내과에서 *H. pylori* 배양이 의뢰된 45명의 환자를(남자 21명, 여자 24명) 대상으로 하였으며 과거에 위수술을 받은 적이

접수번호 : CM 3-2-5

교신저자 : 이종욱

(302-241) 대전 서구 가수원동 685번지

건양대병원 임상병리과

Tel : (042) 600-9273 Fax : (042) 600-9090

있거나 최근 일개월 이내에 항생제, bismuth제제, proton pump 차단제를 복용한 사람은 대상에서 제외하였다. 본 환자들은 상부위장관 내시경 검사를 시행하여 위전정부 및 체부에서 조직절편을 채취하여 조직학적 검사, 신속요소반응검사, 균배양을 시행하여 *H. pylori* 감염 판정의 기준으로 삼았다. 환자의 평균 연령은 35.0 ± 10.2 세(범위 20-59세)였고 내시경적 진단은 만성 위염 36예, 위궤양 3예, 십이지장궤양 5예, 위, 십이지장궤양 1예이었다(Table 1).

^{13}C -UBT는 상부위장관 내시경검사 시행 후 최소 한 시간 이후에서 세시간 이내에, 공복상태에서 제조사((오츠카, Japan)에서 준비한 검체 용기에 호기를 채취하였다. 그 후 ^{13}C -urea 100mg이 함유된 유비티과립(오츠카, Japan) 2,000mg을 물 100mL에 녹여 환자가 앉은 상태에서 복용하게 하였고 복용 직후 2-3회의 구강 세정을 시켰다. 복용 후 5분간 왼쪽으로 누워 있게 하였고 그 이후는 자유로운 자세를 취하게 하여 20분이 지난 후 검체 용기에 호기를 다시 채취하였다. $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 비(per mill)의 측정치는 일본 오츠카 연구소에 보내어 질량 분석기(ABCA-G; Europa Scientific, Crewe, UK)로 측정하였고, 양성기준은 ^{13}C -urea 복용 전과 복용 후의 차이인 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 가 2.5%이상으로 하였다.

H. pylori 배양은 상부위장관 내시경 검사에서 얻은 검체를 HCl-KCl buffer (0.001 N HCl: 0.13 N KCl, 1:10, pH 2.2)에 넣고 1시간동안 실온에서 방치한 후 혈액 한천 배지에 접종하였다. 3-7일간 미호기성 배양을 하였으며, 무색 집락을 관찰하여 굵은 그람음성간균이고 catalase, oxidase 및 urease 양성이면 *H. pylori*로 판정하였다. 병리조직 검사는 hematoxylin-eosin 염색 및 alcian yellow-toluidine blue 특수염색을 시행하였다. 신속요소분해검사는 CLO testTM (Delta-West, Bentley, Western Australia)를 이용하였다.

H. pylori 감염 판정 기준은 배양에서 동정되었을 경우와 그 밖의 검사(병리조직검사, CLO test)는 두 가지 이상 양성인 경우로 하였고, 그 결과를 합하여 *H. pylori*의 감염 기준으로 삼았다(Table 2).

결 과

총 45예에서 *H. pylori* 감염 양성은 26예(57.8%)이었다. UBT의 민감도와 특이도는 각각 100% 및 89.5%이었다(Table 3). 위양성은 2예 이었는데, 그 중 한 명은 항생제나 다른 약물의 복용력이 없고 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 44.45%로 매우 높았다. 이 환자의 경우 배양, 조직학적 검사, 신속요소분해 검사는 모두 음성이었다.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve를 분석한 결과 장비회사에서 제시한 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 2.5% 이상에서 *H. pylori* 감염 환자군과 감염되지 않은 환자군으로 분리되었다(Fig. 1).

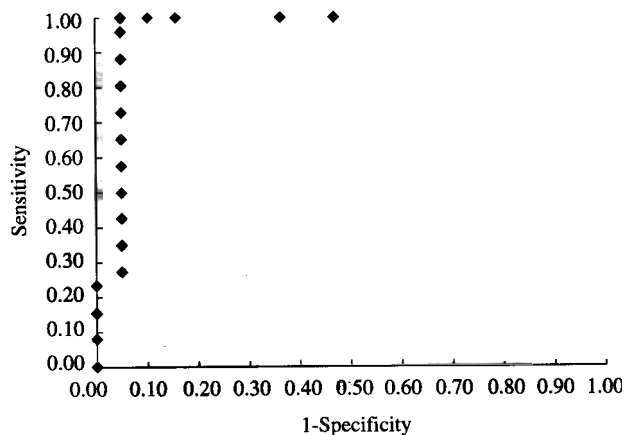


Fig. 1. Receiver operating curve of ^{13}C -urea breath test.

고 찰

UBT는 *H. pylori* 감염을 쉽고, 정확하게 진단하는 비침습적 방법으로 알려져 있다. 이 검사법은 *H. pylori* 감염을 반정량적으로 평가할 수 있고[3,6-8], 또한 위점막에 분포가 균일하지 않아 생검을 통한 침습적 검사방법에서 생기는 검체 오류가 UBT에서는 적은 장점을 갖고 있다. 그러나 이 검사는 고가의 장비가 필요로 하고, 또한 생검을 하지 않기 때문에 감수성 검사를 실시할 수 없는 단점을 갖고 있다.

UBT의 종류에는 ^{14}C -UBT와 ^{13}C -UBT가 있는데, ^{14}C 가 방사선 물질이기 때문에 최근에는 ^{13}C -UBT를 더 선호하고 있다. ^{13}C 는 천연에 존재하는 비방사성 안정동위원체(non-radioactive isotope)로 방사선 장애의 위험이 전혀 없어 측정기기를 임상병리 검사실에 안전하게 설치할 수 있고, 소아나 여성에게도 안전하게 검사할 수 있다. 또한 ^{13}C -UBT는 $^{13}\text{CO}_2$ 와 $^{12}\text{CO}_2$ 의 비를 측정하기 때문에 호기의 양은 그리 중요하지 않으며, 플라스틱 관을 통해 검사용기에 간단하게 호기를 하면 된다. ^{13}C 는 질량분석기나 적외선 분광기 등[9]으로 측정하는데, 최근에는 레이저를[10] 이용하여 측정하는 기기도 소개되고 있다. 본 연구에서는 환자의 호기 검체를 일본 오츠카 연구소에 의뢰하여 질량분석기로 측정하였다.

검사 시약이 위장에서 소장으로 빨리 배출(emptying)되는 것을 방지하기 위해 검사식(test meal)을[11] 검사 전에 환자에게 복용시켰으나, 최근에는 구연산으로 대체되고 있다[12,13]. 구연산은 구강 내 요소분해효소의 활성도를 감소시킨다는 보고가 있으나, 입맛이 개운하지 않는 단점이 있다. 본 연구에서는 ^{13}C -urea를 물에 타서 내복시키고 5분간 왼쪽으로 누웠다가 20분 후 검사를 하였다.

일반적으로 UBT의 민감도와 특이도는 각각 96-99% 및 93-100%로 보고되고 있다[14-16]. 본 연구에서 민감도와 특이도는 100% 및 89.5%이었다. 위음성의 원

Table 1. Patient profile

No.	Sex	Age	Diagnosis	Culture	Histology	CLO	Infection	¹³ C-UBT	Δ ‰
	M	36	GU, DU	+	+	+	+		
	F	40	Gastritis			-	-		
	M	36	GU	+	+	+	+	+	
	M	33	DU	+	+	+	+	+	
5	M	42	Gastritis	-	-	-	-	-	
6	M	36	GU	+	+	+	+	+	
7	F	29	Gastritis	-	+	+	+	+	
8	M	57	Gastritis	+	+		+	+	
9	F	59	Gastritis	-	-	-	-	-	
10	F	46	DU	+	+	+	+	+	
11	F	28	Gastritis	-	-	-	-	-	
12	M	29	Gastritis						
13	M	26	Gastritis	-	-	-	-	-	
14	M	26	Gastritis	+	+	+	+	+	
15	M	20	Gastritis	-	-	-	-		
16	F	26	DU		+	+	+	+	
17	M	40	DU			-	-	+	*
18	F	25	Gastritis						
19	M	31	Gastritis	-		-	-		
20	F	32	Gastritis	+	+	+	+	+	
21	M	57	Gastritis	+	+	+	+	+	
22	F	55	Gastritis	-	-	-	-	+	*
23	F	24	Gastritis	+	+	+	+	+	
24	M	28	Gastritis	-	-	-		-	
25	F	24	Gastritis	+	+	+	+	+	
26	M	36	Gastritis	+	+	+	+	+	
27	F	33	Gastritis	-	-	-	-	-	
28	M	49	DU	+	+	+	+	+	
29	F	24	Gastritis	-	-	-	-	-	
30	F	32	Gastritis	+	+	+	+	+	
31	F	31	Gastritis	-	-	-	-	-	
32	F	28	Gastritis	-	-	-	-	-	
33	M	27	Gastritis	+	+	+	+	+	
34	F	46	Gastritis		-	-	-	-	
35	F	58	Gastritis		+	+	+	+	
36	M	32	Gastritis	+	+	+	+	+	
37	F	43	Gastritis	+	+	+	+	+	
38	M	35	Gastritis	+	+	+	+	+	
39	M	34	Gastritis	+	+	+	+	+	
40	F	26	Gastritis	-	-	-		-	
41	F	26	Gastritis	+	+	+	+	+	
	F	29	Gastritis	-	-	-	-	-	
43	M	34	Gastritis	+	+	+	+	+	
44	F	29	Gastritis	+	+	+	+	+	
45	F	36	GU	+	+	+	+	+	

GU, gastric ulcer; DU, duodenal ulcer; +, positive; -, negative

*, false positive

Table 2. Diagnostic criteria of *Helicobacter pylori* infection

검사결과				
Culture	+	-		
Histology	±	+	+	-
CLO	±	+	-	+
Interpretation	+	unknown	unknown	

Table 3. Comparison of results of the ^{13}C -Urea Breath Test with the reference method.

	Reference method		Total
	Positive	Negative	
Urea Breath test			
Positive	26	2	28
Negative	0	17	17
Total	26	19	45

Sensitivity 100 %, specificity 89.5 %

인으로는 검사하기 전 몇 일 동안 항균제, bismuth salt, 또는 proton pump 억제제 등을[17] 복용하였거나 또는 위내시경을 시행한지 4 시간 이내에 UBT를 할 경우, 위점막의 PaO_2 가 증가되어 위음성이 있을 수 있다. 따라서 환자는 검사하기 최소 10일 전에는 상기 약물의 복용을 중단해야 한다. 본 연구에서는 환자의 편의 때문에 위내시경을 실시한 후 1 시간 후에 UBT를 실시하였으나, 위음성은 없었다. 본 연구에서 위양성이 2명 있었는데, 그 중 한명은 3개월 전 omeprazole, amoxicillin, 및 metronidazole로 치료를 받았던 환자로 배양, CLO 검사 및 조직검사에서는 음성이었고, $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 2.95%이었으며 다른 한명은 약물치료의 내력이 없던 환자였고, $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 44.45%로 매우 높았다.

현재 UBT protocol 중 tracer의 양, 검사식 및 검체 채취 시간 등은 어느 정도 표준화가 되어 있어서 결과에 영향을 많이 주지 않지만, 환자의 식이 섭취 상태는 UBT 결과에 줄 수 있다 본 연구에서는 모두 공복인 상태에서 실시하였다. Epple 등은[3] *H. pylori* 양성인 환자군에서 공복이 아닌 환자들은 공복인 환자에 비해 전체적으로 낮은 결과가 나왔고, 이는 ^{13}C -urea가 환자의 위장내의 음식물과 섞여 위장 점막층과 제대로 접촉을 못한 결과로 해석하였다. 또한 검사식을 구연산으로 한 경우가 영양분이 풍부한 검사 식이를 섭취한 경우보다 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 높다고 보고하였다. 반면, *H. pylori* 음성인 환자군에서는 검사 전에 공복이 아닌 환자군이 공복인 환자군에 비해 전체적으로 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 높게 나오는데, 이는 ^{13}C -urea가 사람이 섭취하는 식물에 풍부하기 때문으로 설명되고 있다. 검사식 없이 공복에 검사를 시행한 경우 전정부의 점막만 접촉되고

체부의 점막에 시약이 접촉되지 않아 proton pump 억제제를 복용한 환자에서 위음성이 나올 수도 있다.

ROC curve로 본 연구 결과의 cut-off를 분석한 결과 UBT 제조사에서 제시한 2.5%에서, 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다. UBT는 반정량적인 방법으로 양성, 음성을 판정하게 되는데, 치료 후 위에 잔류한 *H. pylori* 양이 매우 감소된 경우에는 양성 판정에 어려움을 겪게 된다. 이번 연구에서는 치료를 받지 않은 환자를 대상으로 한 것으로, 추후에는 제균치료를 받은 환자를 대상으로 제균 판정의 검사 시기 및 이들 환자의 cut-off에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

이상과 같은 결과로 ^{13}C -UBT는 검사가 간단하고, 간편하고, 방사선 오염 등의 염려가 없어 임상병리검사실에 설치가 가능하고, 또한 민감도와 특이도가 높아 임상적으로 매우 유용할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염은 위염, 위궤양 및 위암과 밀접한 연관이 있으므로 정확한 검사를 시행하는 것이 필요하다. 저자 등은 비침습적 진단 방법인 Urea breath test (UBT)의 유용성을 평가하였다.

방 법 : 1998년 2월부터 4월까지 인하대병원 내과에서 *H. pylori* 배양이 의뢰된 45명의 환자(남자 21명, 여자 24명)를 대상으로 하였다. 신속 요소반응검사는 CLO test (Delta-West, Bentley, Western Australia), urea breath test는 ^{13}C -UBT (오츠카, Japan)로 하였다. ^{13}C -UBT 검사의 양성기준은 2.5 $\Delta\%$ 이상으로 하였다. *H. pylori* 감염의 기준은 배양, 병리조직검사, 신속요소반응검사를 종합하여 판정하였다.

결 과 : 총 45 환자 중 *H. pylori* 감염자는 26명(57.8%)이었다. UBT의 민감도와 특이도는 100% 및 89.5%였고 ROC curve를 분석한 결과 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 값이 2.5%에서 우수한 결과를 보였다.

결 론 : ^{13}C -UBT의 민감도와 특이도가 우수하여, *H. pylori* 감염 진단 및 추적관찰에 유용할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentlich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
2. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Albert LC, Operkum AR, Boutton TW. *Campylobacter pylori* detected non invasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 1987;1:1174-9.

3. Epplé HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Formm M, Riechen EO, et al. ¹³C-urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:308-14.
4. Swart GR, and Van Den Berg JWO. ¹³C urea breath tests in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol* 1998;33 Suppl 225:13-18.
5. De Boer WA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Review of diagnostic techniques and recommendations for their use in different clinical settings. *Scand J Gastroenterol* 1997;32 Suppl 223:308-14.
6. Rauws EAJ, Royen EAV, Langenberg W, Woensel JV, Vrij AA, Tytgat GNI. ¹⁴C-urea breath test in *Campylobacter pylori* gastritis. *Gut* 1989;30:798-803.
7. Cacoullis F, Batten JJ, Logan RPJ, Karim QN, Walker MM, Baron JH. Quantifying the extent of *Helicobacter pylori* with the ¹³C-urea breath test [abstract]. *Gut* 1991;32:A565.
8. Ellenrieder V, Glasbrenner B, Stoffels C, Weiler S, Bode G, Moller P, et al. Qualitative and semi-quantitative value of a modified ¹³C-urea breath test for identification of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(11):1085-9.
9. Taniguchi Y, Kimura K, Sohara H, Shirasaki A, Kawada H, Satoh K, et al. Simple ¹³C-urea breath test with infrared spectrophotometer. *J Gastroenterol* 1996;31Suppl 9:37-40.
10. Tanahashi T, Kodama T, Yamaoka Y, Sawai N, Tatsumi Y, Kashima K, et al. Analysis of the ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection based on the kinetics of delta-¹³CO₂ using laser spectroscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998 ;13(7):732-7.
11. Atherton JC, Washington N, Blackshaw PE, Greaves JL, Perkins AC, Hawkey CJ, et al. Effect of a test meal on the intragastric distribution of urea in the ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;36(3):337-40.
12. Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40(4):459-62.
13. Eggers RH, Kulp A, Tegeler R, Ludtke FE, Lepsien G, Meyer B, et al. A methodological analysis of the ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infections; high sensitivity, and specificity within 30 min using 75 mg of ¹³C-urea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2:437-44.
14. Kato M, Asaka M, Kudo T, Katagiri M, Komatsu Y, Sato F, et al. Ten minute ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 1998;33 Suppl 10:40-3.
15. Miwa H, Murai T, Ohkura R, Nagahara A, Watanabe H, Terai T, et al. Usefulness of the [¹³C]-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection in fasting patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(10):1039-43.
16. Wang WM, Lee SC, Ding HJ, Jan CM, Chen LT, Wu DC, et al. Quantification of *Helicobacter pylori* infection: Simple and rapid ¹³C-urea breath test in Taiwan. *J Gastroenterol* 1998;33:330-5.
17. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummert PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-6.