



헬리코박터 파일로리균 감염에 대한 IMMULITE2000®의 GENEDIA®와의 정확성 비교

임선희¹, 김나영², 김성은³, 백광호⁴, 이주엽⁵, 박경식⁵, 신정은⁶, 송현주⁷, 명대성⁸, 최석채⁹, 김현진¹⁰

서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 내과 및 헬스케어연구소¹, 분당서울대학교병원 내과², 고신대학교 의과대학 내과학교실³, 한림대학교 의과대학 내과학교실⁴, 계명대학교 의과대학 내과학교실⁵, 단국대학교 의과대학 내과학교실⁶, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실⁷, 전남대학교 의과대학 내과학교실⁸, 원광대학교 의과대학 내과학교실⁹, 경상대학교 의과대학 내과학교실 및 건강과학연구원¹⁰

A Comparison of Accuracy between IMMULITE2000® and GENEDIA® for *Helicobacter pylori* Infection

Seon Hee Lim¹, Nayoung Kim², Sung Eun Kim³, Gwang Ho Baik⁴, Ju Yup Lee⁵, Kyung Sik Park⁵, Jeong Eun Shin⁶, Hyun Joo Song⁷, Dae-Seong Myung⁸, Suck Chei Choi⁹, Hyun Jin Kim¹⁰

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center and Healthcare Research Institute¹, Seoul, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine³, Busan, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University⁴, Chuncheon, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine⁵, Daegu, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine⁶, Cheonan, Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine⁷, Jeju, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School⁸, Gwangju, Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine⁹, Iksan, Department of Internal Medicine and Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine¹⁰, Jinju, Korea

Background/Aims: In serological tests for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), an enzyme-linked immunosorbent assay (GENEDIA®) and a solid-phase, two-step chemiluminescent enzyme immunoassay (IMMULITE®), which are easy to perform, inexpensive, and widely available, are commonly used. However, local validation of the test performance of IMMULITE® is required. This study aimed to examine the performance of IMMULITE® in comparison with that of GENEDIA® in a Korean health checkup population. **Materials and Methods:** The sera of 300 subjects among those who underwent health checkup were analyzed using IMMULITE®, and results were compared with those of GENEDIA®. The two serological tests were compared for their ability to predict atrophic gastritis (AG) or intestinal metaplasia (IM) on endoscopy.

Results: We found significant correlation (Pearson correlation coefficient=0.903, $P<0.0001$) and an almost perfect agreement (Cohen's Kappa coefficient=0.987, $P<0.0001$) between the results of GENEDIA® and IMMULITE®. The area under the receiver operating characteristics curve (AUC) for AG using GENEDIA® and IMMULITE® were 0.590 and 0.604, respectively, and showed no statistically significant difference in predictive ability for AG (Z -statistics=-0.517, $P=0.605$). The AUC for IM by GENEDIA® and IMMULITE® were 0.578 and 0.593, respectively, with no statistically significant difference in predictive ability for IM between the two values (Z -statistics=-0.398, $P=0.691$).

Conclusions: No statistically significant difference in diagnostic value for *H. pylori* infection was found between GENEDIA® and IMMULITE®. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:54-62)

Key Words: Enzyme-linked immunosorbent assay; *Helicobacter pylori*; Immunoenzyme techniques; Serology

서 론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 균은

4~6개의 편모를 가진 그람(gram) 음성의 나선형 간균으로, 위염, 소화성 궤양, 위 점막관련림프조직 림프종(gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, marginal zone B cell lymphoma), 위암 등 여러 위장 질환들과 밀접한 관련이 있음이 알려지면서¹ 이의 진단에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 현재까지 다양한 *H. pylori* 진단 방법이 개발되어 사용되고 있으며, 이 다양한 방법 중 각 특수한 상황에 맞게 정확한 검사 방법들이 사용되어야 하고 또한 임상 현장에서 그러한 진단법은 민감도와 특이도가 각각 90% 이상 되기를 권장하고

Received: June 21, 2019 Revised: July 31, 2019 Accepted: August 1, 2019

Corresponding author: Nayoung Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant for the Global Core Research Center (GCRC), funded by the Korean government (MSIP) (No. 2011-0030001).

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있다.^{2,3}

H. pylori 감염을 진단하는 검사 방법으로는 내시경을 해야만 가능한 침습적 검사 방법과 내시경을 하지 않아도 가능한 비침습적 검사 방법이 있다.⁴ 침습적 방법으로는 위 생검이나 위액을 이용하여 균을 배양하는 세균배양검사법, 특수 염색을 통하여 세균을 관찰하는 조직학적 염색법, 요소분해효소의 활성을 평가하는 급속 요소분해효소 검사(rapid urease test, RUT) 그리고 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction)이 있다. 비침습적 방법으로는 혈청학적 검사, ¹³C 또는 ¹⁴C 표지 요소호기검사(urea breath test, UBT) 그리고 대변이나 소변을 이용한 항원검사 등이 있다. 이 중 혈청학적 검사는 *H. pylori* 감염에 대한 면역 반응을 이용하여 *H. pylori* 균에 대한 항체인 IgG를 측정하는 것으로 비교적 저렴하고 내시경을 이용하지 않아 환자에게 불편감을 적게 주며, 빠르고 간단하게 검사할 수 있어 어린이 *H. pylori* 감염 여부 진단²이나 동시에 많은 사람을 대상으로 하는 역학 조사에 유용한 장점이 있다.⁴ 또한 혈청검사는 위점막의 구조적 변화나 양성자펌프억제제와 같은 약제 복용 및 출혈을 동반한 궤양이 있을 때 위음성을 나타낼 가능성이 적다.^{5,6}

우리나라에서 사용되는 혈청학적 진단법으로는 항체 측정 방법에 따라 세균 응집 반응(bacterial agglutination), 보체 결합(complement fixation), 간접 면역형광법(indirect immunofluorescence test), 면역측정법(immunoassay) 등이 있다.⁴ 면역측정법 중에는 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA) 혹은 효소결합 면역흡착방법(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA), 방사면역측정법(radioimmunoassay) 및 화학발광 면역측정법(chemiluminescent immunoassay) 등이 있는데 그중에서도 ELISA를 이용한 방법이 가장 많이 사용되고 있다.^{4,7,8}

국내에서 사용되고 있는 혈청학적 진단법의 종류로는 GENEDIA® *H. pylori* ELISA (Green Cross Co., Seoul, Korea; 이후 GENEDIA®로 칭함), GAP® Test IgG (Bio-Rad, Milan, Italy), Chorus helicobacter IgG (DIESSE Diagnostica Senese, Siena, Italy), IMMULITE® 2000 *H. pylori* IgG system (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA; 이후 IMMULITE®로 칭함), Radim® *H. pylori*-EIA-Well (Radim®, Rome, Italy), PYloriset®-IgG EIA (Orion Diagnostica, Espoo, Finland), VIDAS® *H. pylori* IgG (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) 등이 있다. 이들의 민감도는 68.0~100%, 특이도는 71.4~97.0%로 보고되고 있다.^{4,9-14} 이 진단법들의 *H. pylori* 항체 검출을 위한 여러 시약들은 대부분 외국산 제품이다.^{4,15}

GENEDIA® 검사 성적에 대하여 Kim 등¹⁶은 배양검사 단독 양성이거나 RUT 및 배양검사 둘 다 양성인 경우와 비교하여

GENEDIA®의 민감도 97.8%, 특이도 92%로 보고하였다. 이에 비하여 Yang 등¹⁷의 보고에서는 조직검사(H&E, Giemsa stain)와 GENEDIA®를 비교하였을 때 민감도 96.2%, 특이도 56.8%, 양성 예측도 78.9%, 음성 예측도 90.0%였었는데, 앞선 Kim 등¹⁶의 보고에서보다 특이도가 낮은 것에 대하여 제균약 등 약물 복용력에 대한 선별이 없었기 때문이었을 것이라는 의견을 피력한 바 있다. 이후 Chung 등¹³은 RUT, 조직검사 및 배양검사와 비교하여 GENEDIA®의 민감도가 93.2%, 특이도는 83.5%, 양성 예측도 85.1%, 음성 예측도 92.5%로 발표하였고, Eom 등⁹은 조직검사, RUT 및 배양검사와 비교하여 GENEDIA®의 민감도가 100%, 특이도는 81.3%라고 보고하였다. 또한 Lee 등¹⁸은 UBT와 비교하여 민감도 100%, 특이도 80.7%, 양성 예측도 78.0%, 음성 예측도 100.0%로 보고한 바 있다. 무엇보다도 GENEDIA®는 1998년,¹⁹ 2005년,¹⁴ 2013년²⁰ 및 2016~2017년²¹의 4차례의 전국 다기관 *H. pylori* 역학 조사에 사용된 바 있어 임상에서 한국인에서의 검사법으로 그 타당성이 충분히 검증되었다고 보여진다.

H. pylori 균에 의한 위점막의 감염은 국소적으로 그리고 전신적으로 면역 반응을 유발하고 전신적인 면역 반응에 의하여 혈액, 침과 소변에 면역글로블린이 생긴다. 이 중에 혈액 내의 항체를 측정하는 방법이 임상에서 많이 사용되며 가장 많이 연구가 되어 왔다. 임상에서는 *H. pylori* 균의 혈청학적 항체검사를 항체 존재 여부를 알아보는 목적으로 주로 이용하였는데 최근 항체의 역가 측정으로 여러 가지를 할 수 있다고 발표되고 있다. 일련의 항체 역가 검사를 통하여 *H. pylori* 균의 새로운 감염 여부나 성공적인 제균 여부를 알 수 있고²²⁻²⁴ 위염의 조직학적 손상도, *H. pylori* 균의 밀집도, 활동성 감염 정도를 간접적으로 추정할 수 있으며^{25,26} 위의 위축 변화(특히, 오픈형)나 장상피화생 변화가 항체의 높은 역가와 연관이 있고²⁷ 아울러 항체의 역가는 위암의 위험과도 관련이 있다.^{1,28}는 연구들이 있다.

Maastricht Consensus Report²⁹와 Bodhidatta 등³⁰ 및 Lee 등¹⁸의 연구에 따르면 혈청학적인 검사를 이용할 때 그 방법이 개발된 지역과 사용되는 지역 간의 *H. pylori* 항원 특성이 다르므로 인하여 검사의 진단 성적이 다를 수 있기 때문에 감염된 *H. pylori* 계통(strain)의 지리학적인 차이를 고려하여 사용할 인구를 대상으로 지역 확인(local validation)이 된 방법을 이용하기를 추천하고 있다. 현재 국내 많은 병원에서 사용 중인 *H. pylori* 혈청학적 검사법인 IMMULITE®의 한국인에 대한 타당성에 대한 국내 보고가 없다. 이에 저자들은 한국인의 위 생검 조직에서 분리한 *H. pylori*를 이용하여 만들어진 혈청학적 진단 키트인 GENEDIA®를 최적 표준(gold standard) 방법으로 하여 IMMULITE® 방법의 정확성을 확인해보고자 하였으며, 또한 이 두 방법에 의한 *H. pylori* 항체 역가와 내시경 검사 시

관찰되는 위축성 변화나 장상피화생 변화와의 상관성을 알아봄으로써 IMMULITE[®]의 유용성도 함께 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

*H. pylori*의 국내 혈청학적 양성 유병률을 알아보려고 2016년 6월 2일부터 2017년 6월 30일까지 전국 총 9개 3차병원으로 검진을 받으려 내원한 18세 이상 성인을 대상으로 모집하였다. 고혈압, 당뇨 등 만성 질환으로 투약 중인 대상자들과 과거 위암 병력, 위장관 수술을 받았던 병력이 있는 대상자들을 제외하고 분당서울대학교병원(n=282), 경상대학교병원(n=100), 고신대학교병원(n=653), 계명대학교병원(n=325), 단국대학교병원(n=276), 원광대학교병원(n=162), 전남대학교병원(n=186), 제주대학교병원(n=236), 한림대학교 춘천성심병원(n=465)이 참여하였다(n=2,685). 이 연구에서는 이들 중 *H. pylori*에 대한 혈청학적 검사(GENEDIA[®])에서 양성인 대상자 150명과 음성인 대상자 150명, 총 300명을 대상으로 하여 조사하였다. Institutional Review Board (IRB) 승인은 분당서울대학교병원에서 먼저 받았고(B-1606/351-303), 이를 바탕으로 각 병원에서도 IRB를 통과하여 각 참여자에게 모두 동의서를 받았다.

2. *H. pylori* 감염 여부에 대한 검사

각 병원에서 검사에 동의한 대상자들에게 내시경 시행 전후로 채혈하여 혈청을 분리한 후 바로 -70°C에 냉동시켜 보관하였고, GENEDIA kit (Genedia *H. pylori* ELISA; Green Cross Medical Science Corp., Eumseong, Korea)를 이용하여 *H. pylori* 감염 여부를 판단하였다. 녹십자사의 GENEDIA[®]는 한국인 만성 위염 환자에서 분리 동정한 MBRIHP 2와 십이지장 궤양 환자에서 분리한 MBRIHP 8의 두 가지 균주를 초음파로 처리한 항원을 이용하여 혈청의 항 *H. pylori* IgG 항체를 검출하는 방법이다.⁴ 실온에서 검사를 준비하는데 항원이 흡착된 플레이트에 검체 또는 대조약을 넣고 1시간 반응시킨 후, 세척하고 희석 농축 접합체를 넣고, 37±1°C에서 30분간 반응시키고 세척한 후 기질을 넣어 반응시킨다. 450 nm 파장에서 측정된 음성대조액 3개의 평균 흡광도 값에 0.4를 더한 값을 판정 기준치(cut-off value)로 하여 이 이상의 흡광도 값을 보이는 검체를 양성, 기준치 미만의 흡광도 값을 갖는 검체를 음성으로 판정한다.⁴ 판정 기준치는 제조사의 권고에 따라 0.430을 기준으로 하였다. 이들 중 항체 양성 대상자 150명과 항체 음성 대상자 150명의 혈청을 이용하여 IMMULITE[®] 검사를 시행하였다.

IMMULITE[®]는 Immulite 2000의 구슬(bead)에 비활성 *H. pylori* 항원이 coating되어 환자의 혈청 내 항체와 bead에 coating된 항원과 37°C에서 30분간 배양하면서 항원 항체 반응을 진행한 후 다시 alkaline phosphatase-conjugated IgG와 항원-항체 복합체와 37°C에서 30분간 배양한다. 이 때 비반응물질은 원심 세척을 통하여 제거한 후, 기질을 분주한다. 면역발광의 기질은 alkaline phosphatase 존재 하에서 5분간 발광 반응을 진행하며, 반응의 발광 정도는 광도계에서 측정하여 검체 농도로 연산된다. 1.1 U/mL 이상이면 양성으로, 0.9 U/mL 미만이면 음성으로 판정되며, 0.9 이상 1.1 U/mL 미만이면 미확정(indeterminate)으로 판정된다.

3. 설문지

각 병원에서 설문에 대한 교육을 받은 연구원이 동일한 양식의 설문지를 이용하여 내시경 시행 전에 설문을 진행하였다. 설문지의 항목에는 성별, 나이, 키, 체중, 체질량지수, 헬리코박터 제균 치료의 과거력, 소화기 증상(복통, 소화불량, 속쓰림 등) 유무, 위암의 가족력, 흡연력, 음주력 등이 있었다.³¹ 흡연력에 대해서는 비흡연자, 과거 흡연자와 현재 흡연자로 분류하였으며 과거 흡연자는 설문 시점으로부터 최소 1년 전에 금연한 자로 정의하였다. 음주력에 대해서도 “마신다”, “이전에 마셨으나 끊었다”와 “마시지 않는다”로 분류하였다. 환자가 설문지에 답을 하지 않거나 모르는 경우 기입하지 않고 공란으로 남기도록 하였다.

4. 내시경 검사

위내시경 검사를 통하여 위축성 위염, 장상피화생, 위선종, 위암 등을 진단하였다. 위선종과 위암은 조직검사로 최종 진단하였으며, 그 외의 다른 위염들에 대해서는 육안적 내시경 소견으로 진단하였는데 진단의 정확성을 위하여 각 기관에서 내시경 경험이 많은 시술자가 내시경을 시행하였다(KN, SEK, GHB, JYL, KSP, JES, HJS, YEJ, DSM, SCC, HJK). 여러 기관에서 각각 위내시경을 시행하였기 때문에 연구를 시작하기 전에 내시경 소견 기술에 대한 상의를 하여 내시경 시술자들끼리 일치도를 높이기 위하여 노력하였다.

위축성 위염은 내시경 소견에서 점막층의 샘들이 소실되면서 점막이 얇고 점막이 흰색으로 퇴색하였거나 점막하 혈관 투시상이 현저한 경우로 정의하였다.³² 그리고 장상피화생은 회백색조의 편평 융기가 관찰되거나 점막이 백색 판 또는 결절 양상으로 상승한 소견, 다발성의 평평하거나 함몰된 발적성 병변, 거친 점막 표면 및 용모성 모양의 소견 등으로 정의하였다.³²⁻³⁴

만성 표재성 위염의 경우 선상의 발적된 점막이 다발성으로 보일 경우와 삼출물, 부종이 있는 경우로 하였고³² 미란성 위염은 위점막의 소실로 함몰 부위가 관찰된 경우로 진단하였다.³² 위 궤양 및 십이지장 궤양의 경우 원형이나 타원형으로 변연이 있으며 저부가 흰색이나 연한 황색을 띠고 궤양의 가장자리가 기저부보다 융기되어 있으며 주위 점막의 발적이나 부종이 동반된 경우 진단하였다.^{35,36}

5. 통계 분석

연속형 변수는 평균±표준편차(SD) 혹은 중간값(사분위수 범위)으로 나타내었고, 양 군 간의 차이는 Student's t-test 혹은 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 범주형 변수는 빈도(%)로 표시하였고, 양 군 간의 차이는 chi-square test나 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. GENEDIA® 검사법과 IMMULITE® 검사법의 상관성을 Pearson correlation을 이용하여 분석하였고 두 검사법의 일치도를 보기 위하여 Cohen's kappa coefficient를 구하였다. 그리고 두 검사 방법의 내시경 검사 시 관찰되는 위축성 변화나 장상피화생의 변화에 대한 예측력을 보고자 receiver operating characteristics (ROC) curve를 사용하여 area under the ROC curve (AUC)를 각각 측정하여 두 방법에 통계학적 차이가 있는지를 DeLong's test for two correlated ROC curves를 이용하여 검정하였다. 통계학적 유의 수준은 $P<0.05$ 로 하였다. 이 모든 통계학적 유의성 검증은 SPSS (SPSS 22.0J; IBM, New York, NY, USA)와 irr package 및 PROC package in R version 3.4.3.을 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 특성

총 2,685명 중 GENEDIA® 검사 결과 항체 음성을 보인 150명과 항체 양성을 보인 150명을 인적사항을 고려하지 않고 추출하였다. 300명에 대한 기본 특성은 Table 1과 같다. 전체 대상자 300명 중 남성이 136명으로 45.3%였고 평균 연령은 48.8 ± 11.6 세였으며, 과거 *H. pylori* 제균 치료력이 있는 경우가 22명(7.3%)이었다. 대상자 중 위내시경 검사를 시행하지 않았던 경우가 25예(8.3%) 있었다.

GENEDIA® 검사에서 *H. pylori* 균 항체 양성 150명과 항체 음성 150명에 대하여 기본 사항을 비교하였을 때 과거 제균 치료력, 음주력 그리고 흡연력에는 차이가 없었으나 성별, 연령, 위내시경 시행 여부 등에 대해서는 두 군 간 차이가 있었다 (Table 1). 항체 양성군에서 항체 음성군보다 남성이 의미 있게

많았으며(51.3% vs. 39.3%, $P=0.037$) 연령 또한 의미 있게 많았다(49.3세 vs. 48세, $P=0.003$). *H. pylori* 균에 대한 제균 치료의 과거력이 있는 22명을 제외한 위내시경을 실시한 253명 중 *H. pylori* 균 항체 양성군과 음성군에 대하여 내시경 소견을 비교하여 보았을 때 위축성 위염 소견만이 의미 있게 차이가 있었다(Table 1).

2. GENEDIA® 결과와 IMMULITE® 결과의 비교

각 검체에 대한 GENEDIA® 결과와 IMMULITE® 결과의 일치도를 구하였는데 kappa 값이 0.987로 높은 일치도를 보였다 ($P<0.001$). 또한 IMMULITE® 결과는 GENEDIA® 결과와 높은 상관성을 보였다(Pearson correlation coefficient=0.903, $P<0.0001$).

3. 두 혈청학적 방법의 결과와 연령 및 위내시경 소견과의 연관성

H. pylori 균에 대한 제균 치료의 과거력이 있는 22명을 제외하고 위내시경을 실시한 자들 중 GENEDIA® 및 IMMULITE® 검사의 역가의 위내시경 검사 시 관찰되는 위축성 위염 및 장상피화생 여부 예측에 대한 효용성을 판단하기 위하여 AUC를 알아보았다(Fig. 1). 위축성 여부에 대한 AUC 값이 GENEDIA®에서는 0.590, IMMULITE®에서는 0.604로 IMMULITE®가 약간 높아 보이지만 통계학적 유의성은 없었다(Z -statistics=-0.517, $P=0.605$) ROC curve에서 GENEDIA® 검사법은 위축성 변화를 진단하는데 최적 절단값(optimal cut-off value)은 0.066 이었고, 이 값에서 민감도 52.1%, 특이도 69.4%를 보였다. IMMULITE® 검사법은 위축성 위염을 진단하는데 최적 절단값은 1.325였고 이 값에서는 민감도 54.5%, 특이도 65.9%였다 (Fig. 1A).

장상피화생에 대해서도 AUC 값이 GENEDIA® 및 IMMULITE®에 대하여 각각 0.578, 0.593으로, 두 검사 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Z -statistics=-0.398, $P=0.691$). GENEDIA® 검사법으로 장상피화생을 진단하기 위한 최적 절단값은 0.052였고, 이 때 민감도 45.1%, 특이도 76.9%였다. IMMULITE® 검사법으로는 6.075가 최적 절단값이었고, 이 때 민감도 76.5%, 특이도 46.2% 였다(Fig. 1B).

위축성 위염이 있는 군과 없는 군에서 각각 두 검사법의 항체 역가를 비교하였더니 두 검사법 모두에서 위축성 위염 소견이 없는 군보다 위축성 변화가 있는 군의 항체 역가가 통계학적으로 유의하게 높았다(GENEDIA®: 3.44 vs. 0.05, $P=0.017$, IMMULITE®: 4.44 vs. 0.73, $P=0.006$) (Table 2). 장상피화생에

대한 항체 역가 비교에서도 두 검사법 모두 장상피화생이 있는 군이 없는 군보다 항체 역가가 통계학적으로 유의하게 높았다 (GENEDIA[®]: 3.46 vs. 0.97, $P=0.115$, IMMULITE[®]: 4.61 vs. 1.05, $P=0.059$). 두 검사법의 양성 위궤양 유무에 따른 항체 역가는 차이가 없었다. 십이지장 궤양에 대해서는 십이지장 궤양이 있는 군에서 항체 역가가 두 검사 방법 모두에서 높았으나 GENEDIA[®]에서만 통계학적 의미를 보였다(GENEDIA[®]: 3.78 vs. 1.20, $P=0.013$, IMMULITE[®]: 5.04 vs. 1.52, $P=0.057$). 그리고 두 검사 방법의 항체 역가는 연령이 많은 군(≥ 50 세)에서 그리고 남성에서 의미 있게 높았다(Table 2).

고찰

이 연구는 임상에서 많이 이용되고 있는 IMMULITE[®] 검사법에 대하여 타당성과 유용성을 알아본 연구이다. 한국인에서 분리 동정한 *H. pylori* 균주를 항원으로 하여 개발된 ELISA법인 GENEDIA[®] 검사 결과와 IMMULITE[®] 검사 결과를 비교하였을 때 두 검사 결과 간의 일치도도 높고 상관계수도 높음을 알 수 있었다. 또한, 50세 이상의 연령에서 그리고 남성에서 항체 역가가 의미 있게 높은 점, 위축성 위염이 있는 군에서 없는 군보다 항체 역가가 의미 있게 높은 점 등은 두 가지 혈청학적

Table 1. Basic Characteristics of the Study Subjects

	Total (n=300)	<i>H. pylori</i> seropositive by GENEDIA [®] (n=150)	<i>H. pylori</i> seronegative by GENEDIA [®] (n=150)	P-value ^a
Sex (male)	136 (45.3)	77 (51.3)	59 (39.3)	0.037
Age	48.8±11.6	49.3±10.4	48.0±13.1	0.003
Smoking				
Never	212 (70.7)	103 (68.7)	109 (72.7)	0.696
Ex-smoker	41 (13.7)	21 (14.0)	20 (13.3)	
Current smoker	47 (15.6)	26 (17.3)	21 (14.0)	
Alcohol drinking				
Never	128 (42.7)	58 (38.7)	70 (46.7)	0.271
Ex-drinker	20 (6.7)	9 (6.0)	11 (7.3)	
Current drinker	152 (50.6)	83 (55.3)	69 (46.0)	
Previous <i>H. pylori</i> eradication history (+)	22 (7.3)	11 (7.3)	11 (7.3)	0.138
EGD				
Not done	25 (8.3)	5 (0.03)	20 (1.33)	0.002
Done	275 (91.7)	145 (96.7)	130 (86.7)	
EGD findings ^b				
Within normal limit	40 (15.8)	21 (15.7)	19 (16.0)	0.949
Erosive gastritis	43 (17.0)	19 (14.2)	24 (17.8)	0.195
Atrophic gastritis	85 (33.6)	56 (41.8)	29 (24.4)	0.004
Intestinal metaplasia	39 (15.4)	26 (19.4)	13 (10.9)	0.062
Gastric ulcer				0.941
Active or healing stage	7 (2.8)	3 (2.2)	4 (3.4)	
Scar stage	5 (2.0)	3 (2.2)	2 (1.7)	
Duodenal ulcer				0.091
Active or healing stage	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	
Scar stage	18 (6.9)	14 (10.4)	4 (3.4)	
Gastric adenoma	12 (4.7)	6 (4.5)	6 (5.0)	0.833
Early gastric cancer	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0)	0.345

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

H. pylori, *Helicobacter pylori*; EGD, esophagogastroduodenoscopy.

^aP-values for the chi-square statistics between the *H. pylori*-seropositive and *H. pylori*-seronegative groups.

^bThe investigation was performed in 253 subjects who received EGD and had not received prior eradication therapy for *H. pylori*.

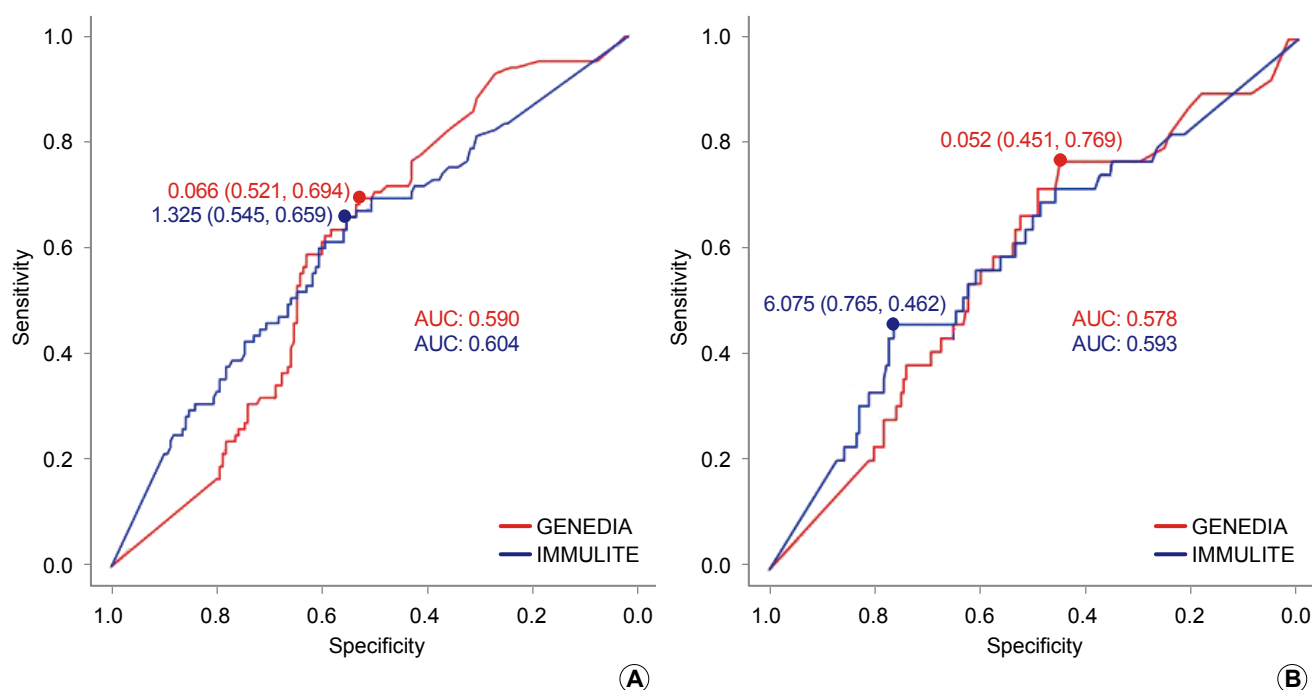


Fig. 1. Receiver operator characteristic curve in diagnosis of endoscopic atrophic gastritis (A) or endoscopic intestinal metaplasia (B) by anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin (Ig) G by GENEDIA® and IMMULITE®. (A) The optimal cut-off values of serum anti-*Helicobacter pylori* Ig G for predicting endoscopic atrophic gastritis are 0.066 on GENEDIA®, and 1.325 on IMMULITE®. (B) The optimal cut-off values of serum anti-*Helicobacter pylori* Ig G for predicting endoscopic intestinal metaplasia are 0.052 on GENEDIA®, and 6.075 on IMMULITE®.

Table 2. Comparison of Titer between GENEDIA® and IMMULITE® for the Prediction of Specific Factors

	Anti- <i>H. pylori</i> antibody IgG titer on GENEDIA®	<i>P</i> -value	Anti- <i>H. pylori</i> antibody IgG titer on IMMULITE®	<i>P</i> -value
Atrophy on EGD ^a		0.017		0.006
Present	3.44 (3.71)		4.44 (7.23)	
Absent	0.05 (3.70)		0.73 (5.43)	
IM on EGD ^a		0.115		0.059
Present	3.46 (3.74)		4.61 (7.14)	
Absent	0.97 (3.68)		1.05 (5.51)	
Gastric ulcer on EGD ^a		0.604		0.528
Present	0.91 (3.68)		1.13 (5.18)	
Absent	3.11 (3.71)		2.58 (5.97)	
Duodenal ulcer on EGD ^a		0.013		0.057
Present	3.78 (3.15)		5.04 (6.55)	
Absent	1.20 (3.62)		1.52 (5.73)	
Age (years) ^b		<0.001		0.003
<50	0.04 (3.51)		0.62 (4.99)	
≥50	3.39 (3.81)		3.90 (6.30)	
Sex ^b		0.019		0.038
Male	3.24 (3.75)		3.76 (6.32)	
Female	0.05 (3.62)		0.72 (5.43)	

Values are presented as median (interquartile range).

H. pylori, *Helicobacter pylori*; EGD, esophagoduodenoscopy; IM, intestinal metaplasia.

^aThe investigation was performed in 253 subjects who received EGD and had not received prior eradication therapy for *H. pylori*.

^bThe investigation was performed in 300 subjects.

방법 모두에서 관찰되었다. 즉, *H. pylori* 균 항체의 특징이 IMMULITE® 방법에서도 동일하게 관찰되었다. 또한 두 가지 혈청학적 방법에 의한 각각의 역가가 위축성 변화나 장상피화생과 얼마나 연관성이 있는지를 본 AUC 값은 그 예측력은 겨우 0.5~0.6 정도였지만 이 두 방법 간에 통계적 유의한 차이는 없었다는 점들을 볼 때 IMMULITE® 방법도 한국인에서 *H. pylori* 균 감염 여부를 진단하는 데 타당성이 있음을 보여 주었다고 하겠다.

남성에서 *H. pylori* 균 항체 양성 비율도 높을 뿐만 아니라 항체 역가가 높았는데, 이렇게 *H. pylori* 균 감염에 있어 남성 우위(male predominance)에 대해서는 우리나라 역학조사^{14,19-21}에서 일관되게 나타났었고 두 메타분석 연구^{37,38}에서 확인된 바 있다. *H. pylori* 균 감염이 남성에게 많은 이유를 면역 개선(immunoprotective) 효과가 있는 여성 호르몬³⁹과 관련하여 여성의 면역 반응이 달라서³⁷ 혹은 여성에서 생애 주기 동안 좀 더 항생제를 많이 사용함으로써 균의 더 많은 소실 때문에³⁷ 그리고 남성에서 *H. pylori* 균 감염의 위험인자인 흡연 등의 환경에 더 많이 노출되기 때문³⁸이라는 의견을 제시하였다. 또한 최근 성호르몬이 장내 세균총에 직/간접적으로 영향을 미치고 또한 면역체계에 차이가 생기면서 특정 질병의 발생률에 있어서 성별 차이가 나타날 수 있다고 의견을 제시하였는데⁴⁰ *H. pylori* 균도 장내 세균의 일종이므로 성호르몬의 영향을 받아 *H. pylori* 균 감염이 남녀 성별에 있어 차이가 생길 수 있겠다고 생각된다. 다른 한편으로는 남성이 아동기에 상대적으로 여아보다 위생 상태가 좋지 않아서⁴¹ 또는 사회활동이 많아 그만큼 *H. pylori* 감염자와의 접촉이 많아서 일 수도 있고^{14,42} 또한 음주 등에도 더 자주 노출되기 때문에 그러하지 않을까 추정된다.

위축성 변화가 생기면 *H. pylori*가 자랄 수 없는 환경이 되어 점막으로부터 떨어져 나가고⁴³ 이로 인하여 *H. pylori* 밀도도 떨어져서 항체 역가도 떨어질 것으로 예상된다.⁴⁴ 그런데 Lee²⁴의 연구에서 GENEDIA® 방법에 의한 항체 역가와 위축성 변화 및 장상피화생 변화와의 상관관계를 보았을 때 위축성 변화와 장상피화생 변화가 있는 경우가 없는 경우보다 항체 역가가 낮았지만 통계학적 의미는 보이지 않았다고 한 바 있다. 그러나 이 연구에서는 두 방법 모두에서 위축성 변화가 있는 경우에 항체 역가가 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 장상피화생의 변화가 있는 경우에는 두 방법 모두에서 항체 역가가 높았지만 통계학적 차이는 없었다. 이렇게 Lee²⁴의 연구 결과와 차이를 보이는 것에 대해서는 좀 더 많은 수를 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이 연구의 제한점은 첫째, IMMULITE® 방법의 비교 최적 표준 검사를 한국인의 위조직 검사를 통한 방법이 아닌 GENEDIA®

방법으로 하였다는 점이다. 그러나 GENEDIA® 검사가 한국인의 strain을 항원으로 제조된 방법이라 다른 혈청학적 방법과의 비교 보다는 실제적인 비교가 되었다고 생각한다. 두 번째, 처음 연구 설계 단계에서 위축성 위염이나 장상피화생에 대한 중증도를 판정하지 않고 여부만 기록을 하여 항체 역가와의 연관성을 좀 더 섬세하게 조사하지 못한 점이 있다.

이상의 결과를 요약하면 여러 의료기관에서 사용 중인 IMMULITE® 검사법에 대한 타당성을 1998년, 2005년, 2013년 및 2016~2017년의 4차례의 전국 다기관 헬리코박터 역학 조사에 사용한 바 있는 GENEDIA® 검사법과 비교하였을 때 거의 완벽한 일치도와 높은 상관성을 보였으므로 임상에서 이용하기에 적합한 검사법임을 확인할 수 있었다.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors are grateful to Yoonhwan Lee at Healthcare research institute for support of statistical analysis and to Ryoung Hee Nam at Seoul National University Bundang Hospital for technical assistance.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

- Seon Hee Lim  <https://orcid.org/0000-0001-6174-7165>
- Nayoung Kim  <https://orcid.org/0000-0002-9397-0406>
- Sung Eun Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1835-4830>
- Gwang Ho Baik  <https://orcid.org/0000-0003-1419-7484>
- Ju Yup Lee  <https://orcid.org/0000-0003-0021-5354>
- Kyung Sik Park  <https://orcid.org/0000-0003-1874-9936>
- Jeong Eun Shin  <https://orcid.org/0000-0001-5706-3967>
- Hyun Joo Song  <https://orcid.org/0000-0002-2561-555X>
- Dae-Seong Myung  <https://orcid.org/0000-0003-1950-1772>
- Suck Chei Choi  <https://orcid.org/0000-0003-1338-3306>
- Hyun Jin Kim  <https://orcid.org/0000-0003-3853-0229>

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence con-

- sensus report. Gut 2017;66:6-30.
2. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments. World J Gastroenterol 2015;21:11221-11235.
 3. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. World J Gastroenterol 2014; 20:9299-9313.
 4. Kim N. Part III Diagnosis 8. Serology. In: Kim N, ed. *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer, 2016:113-118.
 5. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2012;17 Suppl 1:1-8.
 6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence consensus report. Gut 2012;61:646-664.
 7. Kim JH. The diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2014;14:233-236.
 8. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1371-1386.
 9. Eom HS, Kim PS, Lee JW, et al. Evaluation of four commercial enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2001;37:312-318.
 10. Granberg C, Mansikka A, Lehtonen OP, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by using pyloriset ELA-G and ELA-A for detection of serum immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies. J Clin Microbiol 1993;31:1450-1453.
 11. Naumov I, Fenjvesi A. Correlation between rapid urease test and pathohistological gastrobiospy finding with positive immunological test in detecting *Helicobacter pylori* infection. Med Pregl 2011;64:413-417.
 12. van Der Ende A, van Der Hulst RW, Roorda P, Tytgat GN, Dankert J. Evaluation of three commercial serological tests with different methodologies to assess *Helicobacter pylori* infection. J Clin Microbiol 1999;37:4150-4152.
 13. Chung IS, Kim SW, Go JS, et al. Accuracy of Genedia™ *H. pylori* ELISA for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Korean population. Korean J Med 2001;61:17-23.
 14. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-340.
 15. Yong D, Lee H, Kim HS, Lee JG, Lee YC. Clinical usefulness of *Helicobacter pylori* IgG Ab assay: comparison of six commercial kits. Korean J Clin Pathol 1998;18:447-451.
 16. Kim SY, Ahn JS, Ha YJ, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients using enzyme-linked immunosorbent assay. J Immunoassay 1998;19:251-270.
 17. Yang JH, Lim YA, Lee KB. Evaluation of diagnostic usefulness for Genedia(R) *Helicobacter pylori* ELISA. J Clin Pathol Qual Control 2000;22:197-201.
 18. Lee SY, Moon HW, Hur M, Yun YM. Validation of western *Helicobacter pylori* IgG antibody assays in Korean adults. J Med Microbiol 2015;64(Pt 5):513-518.
 19. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:969-975.
 20. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. BMC Gastroenterol 2013;13:104.
 21. Lim SH, Kim N, Kwon JW, et al. Trends in the seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its putative eradication rate over 18 years in Korea: a cross-sectional nationwide multicenter study. PLoS One 2018;13:e0204762.
 22. Marchildon P, Balaban DH, Sue M, et al. Usefulness of serological IgG antibody determinations for confirming eradication of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1999;94: 2105-2108.
 23. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and re-infection rate of *H. pylori* in South Korea. Helicobacter 2008; 13:288-294.
 24. Lee SY. New guidelines for *Helicobacter pylori* treatment: comparisons between Korea and Japan. Korean J Gastroenterol 2014;63:151-157.
 25. Tu H, Sun L, Dong X, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G titer correlates with grade of histological gastritis, mucosal bacterial density, and levels of serum biomarkers. Scand J Gastroenterol 2014;49:259-266.
 26. Chung HA, Lee SY, Moon HW, et al. Does the antibody production ability affect the serum anti-*Helicobacter pylori* IgG titer? World J Gastrointest Pathophysiol 2016;7:288-295.
 27. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: a cross-sectional study. World J Gastroenterol 2018;24:4061-4068.
 28. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012;44:74-94.
 29. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. European *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1997;41:8-13.
 30. Bodhidatta L, Hoge CW, Churnratanakul S, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country: comparison of two ELISAs and a seroprevalence study. J Infect Dis 1993;168:1549-1553.
 31. Hwang YJ, Kim N, Kim SE, et al. Change in the prevalences and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Korea: multicenter clinical trials. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:247-257.
 32. Park HK, Kim N, Lee SW, et al. The distribution of endoscopic gastritis in 25,536 health check-up subjects in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2012;12:237-243.
 33. Kaminishi M, Yamaguchi H, Nomura S, et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the research society for gastritis. Dig Endosc 2002;14:138-151.
 34. Nagata N, Shimbo T, Akiyama J, et al. Predictability of gastric in-

- testinal metaplasia by mottled patchy erythema seen on endoscopy. *Gastroenterology Res* 2011;4:203-209.
35. Chung IS, Kim BW. Peptic ulcer diseases in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:19-22.
 36. Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:465-472.
 37. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci* 2006;51:2292-2301.
 38. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis* 2017;49:742-749.
 39. Morell V. Zeroing in on how hormones affect the immune system. *Science* 1995;269:773-775.
 40. Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: sex matters. *Clin Immunol* 2015;159:154-162.
 41. Kaltenthaler EC, Elsworth AM, Schweiger MS, Mara DD, Braunholtz DA. Faecal contamination on children's hands and environmental surfaces in primary schools in Leeds. *Epidemiol Infect* 1995;115:527-534.
 42. Kim N, Lim SH, Lee KH, et al. Seroconversion of *Helicobacter pylori* in Korean male employees. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1021-1027.
 43. Kang HY, Kim N, Park YS, et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives *Helicobacter pylori* out of the gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51:2310-2315.
 44. Broutet N, Tchamgoué S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Mégraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:99-109.