

Helicobacter pylori 와 소화성 궤양 치료의 최신지견 - NIH consensus conference(주1)를 중심으로 -

울산대학교 의과대학 내과학교실
박 선 미 · 민 영 일

Current status of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease

Seon Mee Park, M. D., Young Il Min, M. D.

Division of Gastroenterology, Department of internal medicine, University of Ulsan

서 론

H2 차단제와 프로톤 펌프 억제제의 개발로 소화성 궤양의 치료가 획기적인 발전을 이루었지만, 치료 후에 발생하는 반복적인 궤양의 재발은 이환율의 증가와 그로 인한 사회 경제적 손실의 원인이 되고 있다. 소화성 궤양이 발생하는 원인에 대해서 살펴보면, 1982년에 Marshall과 Warren¹⁾에 의해서 *Helicobacter pylori*(이하 H. pylori로 약함)를 발견하기 전까지는 소화성 궤양은 스트레스나 식이에 의해서, 혹은 위산과 같은 소화성 분비물질이 점막을 침해하여 발생하는 것으로 생각해 왔다. H. pylori는 위점막의 표층과 그 위를 덮는 점막층 사이에서 발견되는 나선형 간균으로 2.5-4.0 μ m의 크기로서 유레아제, 카탈라제, 디스뮤타제 등의 여러가지 효소를 분비하므로 pH 1.5 정도의 강한 산성 환경에서도 생존이 가능하다. H. pylori가 nonsteroidal anti-inflammatory drugs 복용력이나 Zollinger-Ellison 증

후군과 같은 소화성 궤양을 발생시키는 위험인자가 없는 환자들에서 궤양을 발생하는데 중요한 원인적인 역할을 하리라는 증거로서는 십이지장 궤양 환자들 중에서 90% 이상에서 H. pylori가 발견²⁾되며 H. pylori에 의해서 발생하는 위 전정부의 만성 활동성 위염이 대부분의 소화성 궤양 환자들에서 관찰되며³⁾, H. pylori를 박멸 시키는 치료를 함으로서 소화성 궤양의 재발을 급격히 감소시킬 수 있다⁴⁾는 점이다. H. pylori에 의해서 소화성 궤양이 발생하는 병리 기전은 위 전정부에 H. pylori가 침범하면 활동성 만성위염을 일으키고, 이러한 만성 위염에 의한 이차적인 반응으로 위산의 분비가 항진되어 십이지장으로 배출되는 위산의 양도 증가하게 된다. 십이지장으로 과다 배출된 위산과 십이지장의 중탄산염의 분비작용, H. pylori에 의해 매개된 여러가지 염증 매개인자들과 효소들, 그리고 숙주의 염증반응에 의해서 십이지장 점막이 위상피화생화 하게 된다⁵⁾. 이러한 십이지장의 위상피화생은 위점막에서 기생하던 H. pylori가 십이지장 내에서도 살아갈 수 있는

* 주 1. National Institutes of Health consensus conference statement about Helicobacter pylori in peptic ulcer disease was held in february, 7th-9th 1994.

산성 환경을 제공하는 역할을 하여 십이지장염, 나아가 십이지장 궤양을 발생시키게 된다⁶. 그러나, H. pylori에 감염된 대다수는 십이지장 궤양 혹은 위궤양을 일으키지 않는다. 이것은 숙주의 반응, 균주의 다양성, 혹은 궤양의 형성에 다른 요인들이 함께 관여하기 때문으로 생각된다. 소화성 위궤양의 발생에 기여하는 H. pylori의 역할은 십이지장 궤양보다 자세히 밝혀져 있지 않으나 H. pylori의 발견율은 80% 정도이며 최근에 균을 박멸시키는 치료를 하였을 때 재발을 뚜렷이 감소시킬 수 있다는 보고가 있다⁷.

1. H. pylori 감염의 진단

H. pylori 감염의 진단법으로는 침습적인 것과 비침습적인 것이 있다. 침습적인 것은 위내시경으로 위조직 생검을 하여 광학 현미경적인 관찰을 하거나, Gram 염색 및 배양, 그리고 급속 조직 검사(Campylobacter-like organism[CLO] test, Delta West, Australia)가 있으며 비침습적인 것으로는 요소 호흡 검사, 혈청학적 검사 등의 방법이 있다. 그러나, 검사 마다의 장단점, 민감도, 특이도가 달라서 H. pylori 감염의 표준적인 진단법에 대해서는 아직 논란이 있는 실정이다(표 1). 모든 균을 확인하는

표1. H. pylori의 진단법의 비교⁹

검사법	민감도(%)	특이도(%)	내시경 필요여부
균배양법	77-92	100	필요
조직검사	93-99	95-99	필요
CLO검사	89-98	93-98	필요
¹³ C호흡검사	90-100	98-100	불필요
¹⁴ C호흡검사	90-97	89-100	불필요
혈청항체검사	88-99	86-95	불필요

데 있어서 기준이 되는 균 배양법은 배양 후 콜로니 모양을 관찰하고 유레아제, 카탈라제, 옥시다제 등의 반응을 통해 양성여부를 진단하게 된다. 이러한 균 배양법은 특이도는 100%이나 민감도는 70-80% 정도이며 배양에 필요한 조건들을 잘 맞추어야 하는 어려움이 있다. 조직의 광학 현미경적인 관찰에 의한 H. pylori 진단은 염색법이나 조직 생검의 수, 혹은 생검 부위에 따라 민감도에 있어서 차이를 보일 수 있다. Hematoxyline-Eosin 염색으로도 균을 확인할 수 있으나 민감도는 관찰자의 숙련도에 따라

좌우되며, Giemsa 혹은 Wathine-Starry 염색을 하면 균을 보다 쉽고 정확히 관찰할 수 있어서, 민감도, 특이도를 90% 이상으로 높일 수 있다. H. pylori는 위점막 전체에 고루 분포되어 있는 것이 아니라 산재성으로 분포하므로 한가지의 조직 절편 만으로는 위음성의 가능성이 높으므로 위전정부 5cm이내에서 2개의 조직 절편으로 검사를 해야만 위음성의 가능성을 줄일 수 있다. 또한 내시경적 조직 생검으로 균을 확인 하는 급속 조직 유레아제 검사인 CLO법은 H. pylori가 유레아제를 이용하여 요소를 암모니아와 중탄산염을 형성하여 pH를 증가시키는 것을 이용하여 pH지시자를 이용하여 색조의 변화를 감지하여 균의 감염여부를 확인하는 방법이다. 이 검사의 민감도나 특이도는 균 배양법이나 현미경적인 조직 관찰법과 거의 유사하나 빠르고 검사비가싼 장점이 있어 내시경 생검 조직으로 균을 확인하는 방법으로 가장 좋다. 비침습적인 검사법으로는 H. pylori 항원에 대한 면역 글로불린 G를 측정하는 혈청 검사와 호흡 검사법으로 H. pylori를 측정하는 검사 방법들이 있다. 항체 측정법은 H. pylori 위염에 의해 국소적 혹은 전신적인 면역 반응이 일어나는 것을 이용하여 혈청 항체를 ELISA 등의 방법으로 측정하는 방법이다. 혈청 항체는 H. pylori 박멸 후에도 약 1년 간은 검출될 수 있으므로 박멸 후 H. pylori를 진단하는 방법으로는 적절치 못하다. 호흡 측정법은 ¹⁴C나 ¹³C를 붙인 유레아를 경구로 섭취하여 균에 감염된 사람은 유레아제에 의해 암모니아와 방사능이 부착된 중탄산염으로 분리되고 중탄산염은 이산화탄소로 되어 호기시에 배출되므로 섬광카운터나 기체 방사선 동위원소 분광광도계 등으로 측정하여 균의 감염 여부를 진단하는 방법이다. 이것은 빠르고 정확하게 비침습적인 방법으로 H. pylori를 확인할 수 있으며, 특히 균의 재발 여부 등을 확인하기 위해 반복적인 검사가 요구될 때 가장 적절한 방법이다. 그러나 섬광카운터나 기체 방사선 동위원소 분광광도계 등이 아직 널리 이용하기 어렵고 값이 비싸며 방사선을 이용해야 하는 어려움이 있다. 아직까지 쉽게 사용할 수 있고, 값싸고 정확한 비침습적인 방법은 알려져 있지 않다. 그러므로 재발, 재감염 혹은 치료 실패를 판정하기 위해서 H. pylori 검사를 모든 환자들에서 시행하기에는 여러가지 문제들이 있다.

2. H. pylori의 박멸 요법

H. pylori가 서식하는 위는 대부분의 항생제를 곧바로 배출시키므로 항생제 효과에 있어서 생체의 검사와 생체내 검사간의 차이가 심하며, 박멸요법의 효과를 주로 소규모 임상 연구에서 얻는 형편이

다. H. pylori의 박멸요법을 선택할 때는 박멸 요법의 효과, 환자의 순응도, 약의 부작용, 그리고 비용 등의 문제들을 고려해야 한다. 비스무스(bismuth subsalicylate) 600mg 하루 네 번, 테트라사이클린 500mg 하루 네 번, 메트로니다졸 250mg 하루 세 번 복용하는 삼제요법으로 박멸 효과는 90% 정도에 이른다. 한편, 프로톤 펌프 억제제인 오메프라졸 20mg을 하루 두 번, 아목시실린 500mg을 하루 네 번 복용하는 이제요법으로 박멸율은 80% 정도로 알려져 있다. 오메프라졸로 먼저 치료를 한 후 오메프라졸/아목시실린 이제 요법을 시행하면 박멸효과가 감소하므로 두가지 약제로 동시에 치료를 시작하는 것이 효과적이며, 최근에는 1주간 치료로 좋은 결과를 보였다는 보고¹⁰도 있으나, 삼제요법이나 이제요법 모두 2주간 치료하는 것이 적절하다. 소화성 궤양이 활동기일 경우에는 항생제와 함께 위산분비를 억제하는 약제를 함께 투여하는 권장되며 이러한 경우, 오메프라졸을 포함한 이제요법이 환자의 순응도를 높여서 박멸 효과를 증대시킨다는 보고¹¹가 있다. 약제에 의한 부작용은 삼제요법이 이제요법보다 많으며 약 30% 정도로 보고하고 있으나 대부분 경미하고 치료율에 영향을 주지는 않는 정도이다. 가장 흔한 부작용은 오심이며 이외에도 설사, 구토, 입안의 쓴맛, 혀가 타는 느낌, 어지러움, 수면장애, 가려움, 복통이나 기존의 속쓰림 악화, 피로감, 허약감, 감각이상, 발진, 줄림 등이 나타날 수 있으며 아주 드물지만 심각한 부작용으로는 아나필락시스, Steven-Johnson 증후군, 假膜 장염 등이 나타날 수 있다. 박멸 치료 실패의 중요한 원인 중의 하나는 항생제의 장기 사용으로 인한 내성균의 발생이다. 저개발국에서의 메트로니다졸에 대한 내성은 40-50% 정도이므로 단일 약제 요법은 균의 저항성을 증가시킬 위험이 있으므로 적절하지 못하다. 약제의 비용 문제는 실제로 박멸요법을 시행할 때 생각해야 할 문제 중의 하나로서 2주간 치료하는 것을 기준하여 비스무스/테트라사이클린/메트로니다졸 3제요법은 보험가로 23,422원(일반가 61,880원)이 소요되며 아목시실린/오메프라졸의 이제요법은 보험가로 61,040원(일반가 114,240)이므로 환자들의 경제적 상태를 고려하여야 한다.

3. H. pylori의 박멸 요법의 필요성

소화성 궤양은 그 치료는 쉬우나 1년 이내에 50% - 90%에서 생기는 재발이 문제되어 왔다. H. pylori를 박멸시키면 궤양의 재발을 년당 10% 이내로 감소¹²시킬 수 있으며, 위산분비 억제제의 병용으로 활동성 궤양의 치료기간을 현저히 줄일 수 있다. 그러나 십이지장 궤양과 연관된 상부 위장관

출혈 등의 궤양의 부작용을 줄일 수 있는지의 여부는 확실하지 않다. H. pylori 박멸 효과와 약제의 부작용을 포함한 비용 대 효과를 고려할 때는 환자의 나이, 사회경제적인 상태, 동반하는 질환, 사회적 활동력과 재감염의 횟수, 전과방식, 균종의 다양성 등을 포함시켜야 한다. 이제까지의 연구결과를 종합하면 H. pylori에 감염된 소화성 궤양환자들은 초발이나 재발한 모두에서 항균제 치료를 시행하는 것을 권장하고 있다¹³. 우리나라에서 H. pylori 박멸 효과¹⁴는 외국의 결과와 유사하며, 장기효과에 대한 적절한 자료는 없으나 박멸치료를 따른 부작용이 경미하고 재발로 인한 이환율의 증가와 그로 인한 사회경제적 손실이 치료 비용보다 상회할 것으로 생각되어 H. pylori에 감염된 소화성 궤양환자 모두 항균 치료를 시행하는 것이 적절하다고 생각된다. 그러나 현재 H. pylori에 감염되었으나 궤양이 없는 환자들에서 균을 박멸시키는 치료를 함으로써 궤양이나 위암의 발생을 줄일 수 있다는 증거는 확실하지 않고 H. pylori에 감염된 비궤양 소화불량 환자들을 치료 해야하는 증거도 확실하지 않으므로 궤양이 없는 환자들에서 H. pylori를 반드시 확인할 필요는 없을 것으로 생각된다(표 2).

표2. H. pylori의 박멸요법의 기준

진단명	H. pylori음성	H. pylori양성
무증상	불필요	불필요
비궤양 소화불량	불필요	불필요
위궤양	불필요	필요
십이지장 궤양	불필요	필요

4. H. pylori는 위암의 발생에 있어 방외적인 역할을 하는가?

H. pylori가 위암을 발생시키는 선행요인으로 관여하는 병리 기전으로는 H. pylori에 의해 분비되는 여러가지 효소들이나 염증 매개인자들이 직접 위점막을 변화시키고, H. pylori DNA가 숙주 세포에 결합하여 전이를 일으키며 H. pylori 감염후 이차적으로 발생하는 위 상피세포의 활발한 증식으로 유전자에 변화가 일어날 수 있다는 것¹⁵이다. H. pylori와 위암과의 연관성에 대해 살펴본 3가지 전향적인 코호트 연구^{16, 17, 18}에 의하면, H. pylori에 감염되면 위암의 발생율이 비감염군에 비해 3.8배가 증가한다는 결과가 있다. H. pylori 감염과 관련을 가지는 위암은 위의 체부와 전정부에 위치하는 위암과 깊은 연관성을 가지며 식도 위 접합부이나 분문부에 위치하는 위암과는 연관성이 없는 것으로 알려져 있다. H. pylori 감염이나 위암 모두 선진국에서 발생율이

낮으며, 미국 내에서도 흑인들이나 히스패닉보다 백인에서 발생률이 낮은 경향을 보인다. 이러한 결과는 H. pylori가 위암발생의 원인적 역할을 하리라는 증거라기 보다는 둘다 사회경제적인 상태와 깊은 관련을 가지는 것으로 해석하는 것이 적절하리라 생각된다. 또한, H. pylori의 감염의 증거가 없는 위암 환자들이 있는 점과 H. pylori에 감염된 환자들 중에서 단지 1% 미만에서 위암이 발생한다는 연구결과는 H. pylori가 위암을 발생시키는 원인적인 역할을 하리라는 주장을 약화시킨다. 또한 위암은 남성들에서 빈발하는데 비해 H. pylori는 남녀에 따른 차이가 없으며 H. pylori의 감염률은 높으나 위암의 발생이 낮은 인구군들이 있다. 그러므로 위암 발생의 중요한 위험인자는 H. pylori 이외에 다른 요인들이 관여하리라 생각된다. 실제로 감염이 어떤 질병의 원인이 된다는 것을 주장하기 위해서는 위약 조절 이중맹검법을 통해서 감염을 박멸시키거나 예방하는 치료를 시행하였을 때 암을 예방할 수 있다는 결과가 반드시 필요하므로 현재의 연구 결과는 H. pylori가 위암의 선행요인이라는 주장을 하기는 미흡하다. 그외에도 H. pylori는 non Hodgkin's lymphoma나 MALT(mucosal associated lymphoid tissue)와 연관성이 있다는 보고가 있으나 향후 연구가 좀더 필요하다.

결 론

향후 해결해야 하는 Helicobacter pylori 연구로는 박멸 치료를 어느 범위까지 할 것이냐는 점이다. H. pylori에 감염된 비궤양성 소화불량 환자들에게 항균 치료를 해야하는 지에 대한 대답이 되기 위해서는 H. pylori를 박멸 시키는 치료를 시행한 후 증상이 해소되는지의 여부가 중요하다. 이러한 연구를 통해서 비궤양성 소화불량 환자들을 처음 내시경을 할 때에 H. pylori 양성 여부에 대한 검사가 반드시 필요한가에 대한 대답을 찾을 수 있다. 또 다른 중요한 문제 중의 하나는 H. pylori 박멸이 위암을 감소시킬 수 있는냐는 점이다. 향후 해결해야 할 과제는 H. pylori의 자연경과와 숙주-H. pylori간의 상호작용, 나아가 H. pylori의 병독인자, H. pylori의 유전학, 숙주의 면역반응, 동물 실험 모델의 개발, 항생제의 내성 문제, 균의 전파 방식 등에 대한 깊은 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-1315.
2. Graham DY: Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterol 1989; 96: 615-625.
3. Hazell SL, Hennessy WB, Borody TJ, et al.: Campylobacter pyloridis gastritis II: distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment. Am J Gastro 1987; 82(4): 297-301.
4. Rauws EAJ, Tytgat GNJ: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1990; 335: 1233-1235.
5. Carrick J, Lee A, Hazell S, Ralston M, Daskalopoulos G: Campylobacter pylori, Duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotropic tissue in ulcerogenesis. Gut 1989; 30: 790-797.
6. Dixon MF: Helicobacter pylori and peptic ulceration: histopathologic aspects. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 125-130.
7. Sung JY, Chung SCS, Ling TKW, et al.: Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. N Engl J Med 1995; 332: 139-142.
8. 김나영, 김경영, 김지영, 등: 위점막내 Helicobacter pylori 검사 방법의 상호 비교에 관한 연구. 대한내과학회지 1994; 47(2): 162-172.
9. Brown KE, Peura DA: Diagnosis of infection. Gastro Clin North Amer 1993; 22(1): 105-115.
10. Jaup BH, Norrby A: Low dose, short-term triple therapy for cure of Helicobacter pylori infection and healing of peptic ulcers. Am J Gastro 1995; 90(6): 943-945.
11. Goh KL, Peh SC, Parasakthi N, Wong NW, Tan KK, Lo YL: Omeprazole 40mg o.m. combined with amoxicillin alone or with amoxyci-

- llin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastro* 1994; 89(10): 1789-1792.
12. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, et al: Duodenal ulcer treated *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-260.
 13. Tytgat GNJ, Lee A, Graham DY, Dixon MF, Rokkas T. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Int* 1993; 6: 76-89.
 14. 최진용, 김나영, 윤여학 등: 십이지장 궤양 치료 방법에 따른 *Helicobacter pylori*의 박멸에 관한 연구. *대한소화기병학회지* 1994; 26: 47-55.
 15. Parsonnet J: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastro Clin North Amer* 1993; 22(1): 89-104.
 16. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-1305.
 17. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. *N Engl Med* 1991; 325: 1132-1136.
 18. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al: *Helicobacter pylori* infection and risk for gastric cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.