

# *Helicobacter pylori*와 상부 위장관 질환

전남대학교 의과대학 내과학교실

윤 종 만

## *Helicobacter pylori* and Upper Gastrointestinal Diseases

Chong Mann Yoon, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

### 서 론

*Helicobacter pylori*(이하 *H. pylori*로 약함) 균은 1983년 Warren과 Marshall<sup>(1)</sup>이 만성위염 환자의 위점막 생검조직에서 발견하여 알려지기 시작하여 처음에는 *Campylobacter pyloridis*라고 불리우다가 이 균이 높은 urease효소를 갖고 있으며 flagella가 있고 RNA배열이 *Campylobacter*와 달라 1989년부터 *H. pylori*라고 다시 명명되었다. *H. pylori*는 우측나선형 몸통과 편모를 갖는 Gram 음성 단간균으로 균주의 다양성과 숙주의 감수성에 따라 다양한 상부 위장관 질환을 유발한다. 실제로는 *H. pylori*에 감염된 대다수는 무증상의 감염이 지속되고 일부에서만 증상이 출현하는데 조직학적으로는 감염자의 전례에서 위점막의 염증을 발견할 수 있다. 현재 이 균에 대한 많은 연구가 전세계적으로 진행되어 상부 위장관 질환의 가장 중요한 발병인자로 확립되어가고 있으며 이 균에 의해 발생하는 질환으로 만성 위염, 위 십이지장 궤양, 위암, MALT 림프종 등이 있다<sup>(2, 3)</sup>. 저자는

*H. pylori*와 상부 위장관 질환과의 관련성에 대해 간략히 알아보고자 한다.

### 상부 위장관 질환과의 관련성

#### 1. 만성위염

*H. pylori*는 주로 전정부에서 위염(B형 위염)을 일으켜 위체부에 생기는 위염(A형 위염)과 구분된다. 1994년 NIH conference에서는 다음의 증거로 *H. pylori*와 만성 위염의 인과관계가 확실하다고 하였다. 먼저 *H. pylori*에 감염된 대부분의 환자에서 위전정부에 위염이 생기고, *H. pylori*감염을 치료하면 위염이 소실되며, 마지막으로 실험동물과 지원자에게 *H. pylori*균을 먹였을 때 위염이 발생하였다<sup>(4)</sup>.

*H. pylori*에 감염되었을 때 조직점막은 급성 위염의 소견을 보이다가 저절로 서서히 회복되고 이어서 점차 만성 위염으로 변화한다. 그런데 일단 만성 위염이 생기면 일련의 염증성 조

직변화가 수년 또는 수십년에 걸쳐 지속된다. *H. pylori*에 의한 만성 위염은 긴 임상 경과와 염증의 정도 차이 때문에 발생하는 위염의 종류와 병리학적인 소견이 매우 다양한데, 궁극적으로는 위고유선이 위축되는 위축성 위염으로 진행되고 장상피화생을 동반하게 된다<sup>(5, 6)</sup>.

*H. pylori*가 비침습성 세균임에도 불구하고 위점막에 염증반응을 일으키는 기전에 대해서는 아직 명백히 밝혀져 있지 않은데, 그 동안의 연구를 정리하면 직접적 및 간접적 기전으로 구분할 수 있다. 직접적인 기전은 *H. pylori*에서 분비되는 여러 세포독성 인자가 위상피세포에 손상을 주는 것, urease에 의하여 생성된 암모니아가 위점막 손상을 일으키는 것, 그리고 *H. pylori*로부터 호중구를 끌어들이 수 있는 화학주성인자가 점막내로 흡수되어 혈액내 호중구의 점막침윤을 유도하는 것 등이며, 간접적인 기전은 위상피세포에서 interleukin-8 등의 chemokine (chemostatic cytokine)의 분비가 증가하게 되어 염증세포가 침윤하는 것이다<sup>(7)</sup>.

## 2. 비궤양성 소화불량

비궤양성 소화불량은 기질적인 질환이 없으면서 상복부에 복통이나 기타 불편감이 만성적으로 반복되는 경우를 말한다. 학자에 따라서는 비궤양성 소화불량은 증상에 따라 공복시 심와부 동통과 같은 궤양성 소화불량, 식후 팽만감과 같은 운동성 소화불량, 가슴앓이와 같은 역류성 소화불량, 그리고 비특이성 소화불량 등으로 분류하기도 하나 환자가 호소하는 증상이 이와같이 정확하게 구분하기 어려운 경우가 많다. 증상이 다양한 만큼 그 병태생리도 단순하지 않을 것으로 생각된다. 아직 명확하게 규명된 것은 안 되었지만, 내장감각 이상, 운동기능 이상, 위산분비 증가, 점막 투과성의 증가 및 다양한 호르몬치의 변화, 점막 염증 및 cytokine분비 증가 등이 비궤양성 소화불량의 기전으로 제시되고 있다. 그러나 이러한 이상소견들이 모든

환자들에 의하여 공통적으로 증명된 것은 아니며 모든 환자들에서 이러한 이상소견들이 발견되는 것은 아니다.

*H. pylori* 감염 후 gastrin치 상승, 위점막 염증 및 cytokine 발현증가가 나타나므로 비궤양성 소화불량이 발생할 수 있을 것이라고 유추할 수 있으나, *H. pylori* 감염이 비궤양성 소화불량의 병태생리에 얼마나 관여하는지는 불확실하다<sup>(8)</sup>.

선진국의 경우 비궤양성 소화불량 환자들은 대조군에 비하여 *H. pylori* 감염률이 높다는 보고와 만성 복통을 호소하는 어린이들에서 복통이 없는 대조군보다 *H. pylori* 감염률이 높다는 보고들이 있기는 하다<sup>(9, 10)</sup>. 또한 *H. pylori*를 박멸시킨 후 1년간 살펴본 결과 *H. pylori*가 없어진 환자들에서 그렇지 않은 환자들에 비하여 임상 증상의 호전이 현저했다는 보고들이 있다<sup>(11, 12)</sup>. 그러나 이러한 연구를 선뜻 받아들이기 어려운 이유는 임상증상에 기초를 둔 비궤양성 소화불량의 정의 자체가 애매모호할 뿐만 아니라 주관적인 증상의 호전 여부를 객관화 시키기 어렵다는 데 있다.

1998년 미국 소화기학회에서는 비궤양성 소화불량과 *H. pylori*에 대한 많은 연구들이 소개되었는데 위약과 *H. pylori*의 제균치료간에 현격한 증상호전의 차이가 발견되는 연구가 있는가 하면, 증상호전에 *H. pylori*의 제균치료가 별다른 효과를 보이지 못했다는 연구결과도 있어, *H. pylori* 감염과 임상증상을 연관시키고자 한 많은 연구들은 명료한 결론을 이끌어내는데 있어 대부분 실패하고 있다<sup>(13, 14)</sup>. 그러므로 현재까지의 증거로 볼 때 *H. pylori*가 비궤양성 소화불량의 원인적 역할을 할 것인가는 규명되지 못하였으며, 소화불량의 증상평가를 객관화하고 통일하는 것이 여러 연구결과를 비교하여 결론에 도달할 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 아직도 비궤양성 소화불량의 *H. pylori*의 치료효과에는 논란이 많다고 하겠다.

### 3. 소화성 궤양

소화성 궤양의 병태생리는 공격인자(위산, 펩신, NSAIDs, 흡연, 산소유리기, 알코올 등)와 방어인자(점액, 중탄산이온 분비, 위점막 혈류, 빠른 상피세포의 재생, prostaglandin 및 상피성장인자 등)사이의 불균형이라는 것이 현재까지의 정설로 인정되고 있었으나 *H. pylori*가 발견된 후 모호했던 병인의 많은 부분이 설명되게 되었다.

*H. pylori*감염에 의한 궤양발생의 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않고 있다. 균에 의해 점막 손상이 오는데 이는 균에 의한 염증성 변화 뿐 아니라 균이 자체적으로 생산하는 물질에 의하면 그 결과 위십이지장 방어벽에 이상이 오게 된다. 현재 알려지고 있는 균자체가 생산하는 물질들로는 urease, protease, lipase, phosphor-ylase, cytotoxin, chemotactic factor, acid inhibitory protein 등이 있다<sup>(15)</sup>.

NSAIDs의 사용이나 Zollinger-Ellison증후군이 아닌 경우에서 십이지장 궤양 환자의 95%-100%, 위궤양 환자의 75%-85%에서 *H. pylori*가 양성으로 나타난다. 이는 대조군에 비해 높은 양성율이며, 또한 소화성 궤양 환자에서 *H. pylori*제균요법을 시행하면 궤양 치유율이 높고 재발율이 현저히 감소한다. 이는 *H. pylori*가 소화성 궤양의 중요한 원인이라는 것을 시사한다. 그러나 *H. pylori*가 소화성 궤양의 직접적인 원인인지에 대해서는 논란이 많다. *H. pylori*감염 후 위염은 모두에서 발생하나 소화성 궤양은 일부에서만 발생하고, *H. pylori*가 존재하더라도 산분비 억제제를 투여하면 소화성 궤양이 일단 치유되기 때문이다.

*H. pylori*는 점막에 장해를 일으켜 위산에 대한 저항력을 약화시킴으로써 소화성 궤양의 발생이나 재발을 하기 쉬운 환경을 만들며 제균 치료를 하면 상당수의 궤양 환자에서 유지요법을 하지 않아도 재발이 억제되므로 *H. pylori*감염은 궤양의 이차적인 원인으로 생각된다.

1994년 미국 NIH에서 개최된 소화성 궤양 환

자에서의 *H. pylori*에 관한 consensus development panel에서는 *H. pylori*에 감염된 소화성 궤양의 경우 최초발병이든 재발이든 관계없이 산분비 억제제와 함께 제균요법을 시행하도록 권장하고 있다<sup>(4)</sup>. 국내에서도 1998년 '대한 *H. pylori*연구회'에서는 반흔을 포함하여서 *H. pylori*감염된 모든 소화성 궤양 환자에서 제균요법을 시행토록 합의 하였다<sup>(16)</sup>.

### 4. 위 암

*H. pylori*의 감염률이 높은 지역에서는 위암의 발생도 높다는 사실에 근거하여 *H. pylori*가 위암의 발생에 관여할 것이라는 연구보고들이 많이 있다. 이러한 연구들이 활발히 진행되면서 *H. pylori*균이 위암의 원인이 되리라는 결과들이 발표됨에 따라 WHO와 국제 암연구소 등에서는 이미 *H. pylori*를 group I carcinogen으로 규정하였다<sup>(17)</sup>.

*H. pylori*가 위암을 유발하는 기전에 대해서는 확실히 밝혀져 있지는 않지만 *H. pylori*감염에 의한 염증으로 점액층의 손상, cytokine의 발현, 위산감소, 위액내 비타민 C의 감소, 활성산소의 생성 등으로 DNA 손상이 쉽게되고 이로 인해 암 발생이 가능할 것으로 보고 있다. 즉 DNA의 손상이 있게되면 암의 발생이 일어나게 되는데 이에 관여하는 기전으로 세포사멸(apoptosis)의 감소 및 세포증식의 증가를 꼽고 있다<sup>(18-23)</sup>.

현재 이런 일련의 반응은 여러 가지 단계로 나타나서 급성위염, 만성위염, 위축성 위염, 장상피화생, 이형성증 및 위암의 단계로 표현된다<sup>(24)</sup>. 그러면 *H. pylori*의 감염 중 어떤 특성이 위암의 발생 단계에 중요한 영향을 미치는지가 의문이다. 그러나 위암발생의 모든 과정이 실험적으로 규명되지는 않았지만 *H. pylori*가 오랜시간 동안 생물학적으로 작용하므로 많은 시간이 소요되는 암발생에 비교적 일치되어 *H. pylori*가 위암발생의 중요한 원인임을 부정할 수 없을 것이다.

정상적으로 일정양의 세포사멸은 위상피세포의 유지에 필요한 일련의 과정인데 일반적으로 *H. pylori*의 감염이 있는 경우 세포사멸의 속도는 증가되는 것으로 알려져 있다. 그러나 장상피화생 및 위암의 전구병변 등을 가진 *H. pylori* 감염자들에서는 세포사멸의 속도가 감소된 것이 관찰되었다. 즉 세포들이 잘 사멸되지 않게 하고 변이세포의 증식이 일어나게 되어 암이 발생되는 것으로 추측된다.

전세계인구의 절반이 *H. pylori*에 감염되었고, 그중 극소수에서 위암이 발생하는 것을 고려하면 현재까지는 위암의 예방을 위해서 *H. pylori*를 제거할 것인지에 대해서는 논란이 많다. 이에 대해서는 좀더 체계적인 연구가 있어야 할 것이다.

## 5. 위림프종

위에서 발생하는 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue; MALT)의 90% 이상이 *H. pylori* 감염에 기인한 것으로 생각되고 있다. 1991년 *H. pylori*에 의한 만성 위염과 low-grade gastric MALT 림프종의 관련성이 보고되면서 *H. pylori*가 림프종의 원인적 역할이 있음이 제시되었다<sup>(25)</sup>. 이후 많은 연구결과가 발표되면서 인과관계를 뒷받침해 주고 있다. 첫째, 역학적 연구에서 *H. pylori* 감염률이 낮은 구미국가에서도 MALT 림프종 증례의 90% 이상에서 세균이 발견되며, 균에 감염된 사람들 중에 림프종 발생이 높은 것으로 나타났다. 둘째, *H. pylori* 연관 만성 위염과 MALT 림프종 사이에 B림프구의 idiotype identity가 있음이 보고되었다<sup>(26)</sup>. 셋째, *H. pylori* 박멸이 low-grade MALT 림프종의 관해를 유도한다는 많은 보고가 있었다<sup>(27, 28)</sup>. 그러나 low-grade MALT 림프종의 일차치료로 *H. pylori* 박멸이 시도되면서 점차 중요한 의문점들이 제시되고 있다. 항생제 치료 후에 효과판정의 시기는 언제가 좋은가, 지속적으로 검출되는 분자수준의 질환의 임상적 의미는 무엇인가, 보다 깊이 침윤된 병변의

경우 *H. pylori* 박멸에 대한 반응은 어떤 것인가, 항생제만으로 유도된 관해는 얼마나 지속될 것인가, *H. pylori*에 재감염된 경우 림프종도 재발할 것인가 등의 문제 해결을 위해서는 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다. 현재로서는 위장을 벗어나서 원격전이된 MALT 림프종은 제균요법에 의해 관해에 이를 수 없으며, high-grade MALT 림프종의 경우 제균요법으로 관해를 유도하였다는 보고가 있으나 관해에 도달하지 못하였다는 보고가 많아 표준치료로 인정되지 못한다. 현재까지의 연구결과를 종합하면, 내시경 조직검사상 low-grade MALT 림프종으로 진단되었을 때 정확한 병기를 진단한 다음 병기가 1E인 경우 제균요법을 치료로 시행할 수 있으며 정기적인 추적 검사를 통하여 관해 여부를 판정하여야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

*H. pylori*는 위에서 언급하였듯이 수많은 연구를 통하여 상부 위장관 질환들의 병인으로 자리를 잡아가고 있다. 물론 그 정확한 기전을 밝히기 위해서는 더 많은 연구를 필요로 한다. 우리나라는 성인의 경우 70%-80%가 *H. pylori*에 감염되어 있는 것으로 보고되어 있으며 이에 관련된 여러 가지 위장관 질환이 국민 건강에 중요한 영향을 미치고 있는 현실이어서 감염시 치료대상과 방법에 관한 국내 지침의 마련이 절실한 실정이다. 이에 저자는 1998년에 대한 *H. pylori* 연구회에서 합의한 *H. pylori* 감염의 치료대상과 약제를 소개하는 것으로 결론을 내릴까 한다<sup>(16)</sup>.

우리나라에서 타당한 치료대상은 *H. pylori*에 감염된 반흔을 포함한 모든 궤양환자, 조기 위암의 내시경적 절제후, 초기병기의 low-grade gastric B세포 MALT 림프종이며 현실을 고려한 가장 추천할만한 약제 조합은 PPI (proton pump inhibitor) + Amoxicillin + Metronidazole

이며, 초치료 실패시에는 Bismuth + Metronidazole + Tetracycline + PPI의 4제요법이 적합한 약제로 추천된다고 하였다.

## 참 고 문 헌

1. Warren JR, Marshall BM : *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Graham DY, Go MF : *Helicobacter pylori : current status. Gastroenterology* 1993;105:279-282.
3. Dixon MF : *Helicobacter pylori and peptic ulceration : histopathological aspects. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991;6:125-130.
4. NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
5. Morris A, Nicholson G : *Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am. J. Gastroenterol.* 1987;82:192.
6. Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, et al. : *Relationship between Helicobacter pylori and atrophic gastritis. Eur. J. Gastroenterol.* 6(suppl 1): 1994;S85.
7. Jung HC, Kim JM, Song IS, et al. : *Helicobacter pylori induces an array of proinflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 $\alpha$ / $\beta$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997;12:473-480.
8. Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, et al. : *Long-term follow-up of voluntary ingestion of Helicobacter pylori. Ann. Intern. Med.* 1991;114:662-663.
9. Parsonnet J, Blazwe MJ, Perez-Perez GI, et al. : *Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists Gastroenterology* 1992;102:41-46.
10. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C : *A 2 year study of Helicobacter pylori in children. J. Clin. Microbiol.* 1994;32:461-463.
11. McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C : *Long-term prospective study of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Dig. Dis. Sci.* 1995;40:114-119.
12. Loffeld R, Werdmuller B : *Nonulcer dyspepsia and Helicobacter pylori; causal or coincidental? Arch. Intern. Med.* 1995;155:2253-2254.
13. McColl KEL, Murray LS, El-Omar E et al. : *U.K. MRC trial of Helicobacter pylori eradication therapy for non-ulcer dyspepsia. Gastroenterology* 1998;114:A222.
14. Tally NJ, Janssen J, Lauritsen K et al. : *Long-term follow-up of patients with non-ulcer dyspepsia after Helicobacter pylori eradication. A randomized double-blind placebo-controlled trial. Gastroenterology* 1998;114:A305.
15. Nothfield TC, Mendall M, Goggin PM : *Helicobacter pylori infection. ed. Boston. Kluwer Academic Publishers, 1993;1-174.*
16. 대한 Helicobacter pylori 연구회 : 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. *대한소화기학회지* 1998;32:275-289.
17. Eidt S, Stolte M : *The significance of Helicobacter pylori in relation to gastric*

- cancer and lymphoma. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995;7:318-321.
18. Mooney C, Keenan J, Munster D, et al. : *1. Neutrophil activation by Helicobacter pylori. Gut* 1991;32:853-857.
19. Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JI, Stachl U, Lindley IJD : *Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in Helicobacter pylori infection. Scand. J. Immunol.* 1993; 37:65-70.
20. Kozol R, McCurdy B, Czanko R : *A neutrophil chemotactic factor present in H. pylori but absent in H. mustelae. Dig. Dis. Sci.* 1993;38:137-141.
21. Nielsen H, Anderson LP : *Activation of human phagocyte oxidative mechanism by Helicobacter pylori. Gastroenterology* 1992; 103:1747-1753.
22. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, et al. : *Acute Helicobacter pylori infection : clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut* 1991;32:1415-1418.
23. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M : *A model for gastric cancer epidemiology. Lancet* 1975;2:58-60.
24. Dobrilla G, Benvenuti S, Amplatz S, Zancanella L : *Chronic gastritis, intestinal metaplasia dysplasia and Helicobacter pylori in gastric cancer : putting the pieces together. Ital. J. Gastroenterol.* 1994;26: 449-458.
25. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. : *Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet* 1991;338:1175-1176.
26. Greiner A, Marx A, Heesemann J, et al.: *Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B cells in Helicobacter pylori associated chronic gastritis. Lab. Invest.* 1994;70:572-578.
27. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. : *Regression of primary gastric lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. Lancet* 1995; 345:1591-1594.
28. Neubaur A, Thiede C, Morgner A et al. : *Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J. Natl. Cancer Inst.* 1997;89: 1350-1355.