

Helicobacter pylori 감염과 소아 복통

서울대학교 의과대학 소아과학교실

서 정 기

***Helicobacter pylori* infection and abdominal pain in children**

Jeong Kee Seo, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University
Children's Hospital, Seoul, Korea

The relationship between *H. pylori*(Hp) infection and recurrent abdominal pain(RAP) in children is not clear. Current data in the literature regarding a causal relationship between Hp infection and childhood RAP are conflicting. However, meta-analysis and most of the recently published studies have not supported an association between Hp infection and an increased prevalence of abdominal pain. Most published studies have some problems and have been criticized on methodological grounds. Most of the existing studies have not been designed to include double-blind placebo controls. And, because of the low incidence of Hp infection in children, they have a problem of obtaining sufficient numbers of the Hp infected children. There is also a concern about the heterogeneity of testing methodology in the studies and diagnostic accuracy problems of the non-invasive tests such as low sensitivity of the serology tests and false positive results of the UBT in children. And conflicting results may be explained, in part, by the poor definition of RAP or dyspepsia for the study subjects. To date, no consensus exists for the treatment of Hp-infected children with RAP. Some authors suggest the clinical efficacy of Hp. But others suggest that eradication of Hp is not associated with improvement of RAP. The problem of the most treatment studies is that they had usually no control groups and the number of the subjects was small. In order to make reasonable decisions about treatment of Hp infection in children with RAP, long-term, randomized, double blind, well controlled studies in large numbers of children will be required. (**Korean J Pediatr 2006;49: 136-143**)

Key Words : *H. pylori* infection, Recurrent abdominal pain, Children

Helicobacter pylori(*H. pylori*) 감염은 전세계적으로 가장 흔한 세균성 감염 중의 하나이다. 전세계 인구의 50% 이상이 *H. pylori*에 감염되어 있다. *H. pylori* 감염은 주로 소아기에 이루어진다. 다행히도 *H. pylori*에 감염된 대다수는 무증상이다¹⁻³. 소아에서의 *H. pylori* 감염은 만성 활동성 위염, 소화성 궤양, mucosa associated lymphoid tissue(MALT) 림프종과 연관 있다³⁻⁵. *H. pylori* 감염은 소아에서 철 결핍성 빈혈⁶과 성장장애⁷를 일으킬 수 있다. 소아에서의 *H. pylori* 감염과 반복성 복통의 관계는 아직 논란이 많다. *H. pylori* 감염이 있으면서 반복성 복통을 호소하는 소아의 치료에 대한 확정적인 가이드라인은 아직 없는 상태이다. *H. pylori* 감염과 반복성 복통의

인과관계에 대한 최근의 논문들에서의 결과들은 서로 상충하는 결과를 보인다. 따라서 소아에서의 *H. pylori* 감염과 반복성 복통과의 연관성에 대한 논문들에 대하여 체계적이고 포괄적인 종합적 언급의 필요성이 증대되고 있다.

이에 저자는 우선 *H. pylori*에 감염된 위 점막의 병리조직학적 소견을 간단히 살펴보고 다음으로 반복성 복통환아에서 *H. pylori* 유병률이 정상아동과 차이가 있는지 또한 군 박멸 후 복통이 소실되는지에 대하여 그간 발표된 많은 논문과 저자의 연구결과를 소개하고 또한 기존에 발표된 소아 반복성 복통과 *H. pylori* 감염의 인과 관계에 대한 많은 연구들의 문제점을 토의하고자 한다.

1. *H. pylori*에 감염된 위 점막의 내시경적, 조직학적 소견

소아기에 *H. pylori* 감염이 일어나면 *H. pylori*는 위 상피세포와 평생동안 공존하며 만성 위염을 일으킨다. 장기간의 *H.*

접수 : 2006년 1월 23일, 승인 : 2006년 1월 26일
책임저자 : 서정기, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Jeong Kee Seo, M.D.
Tel : 02)2072-3627, 3570 Fax : 02)743-3455
E-mail : jkseo@plaza.snu.ac.kr

pylori 감염으로 인한 만성 위염과는 대조적으로 *H. pylori*에 의한 급성 위 점막의 손상은 아직 잘 증명되어 있지 않다. 위 점막의 심한 미란과 출혈 및 궤양이 특징적인 급성 위 점막 병변 (acute gastric mucosal lesion, AGML)이 상부 위장관 내시경 시행 시 급성 *H. pylori* 균이 전파되어 발생할 수 있다는 것이 보고된 바 있다^{8,9)}. 이 환자들에서 처음 시행한 상부 위장관 내시경 소견은 완전히 정상이었지만 첫 상부 위장관 내시경을 받은 지 4-7일 후에 급성 복통을 호소하여 재 내시경을 시행한 결과 *H. pylori* 연관성 급성 위 점막 병변(AGML)이 발견되었다.

소아에서 *H. pylori* 의한 위염의 증상이나 징후는 비록 있다 손 치더라도 비특이적이다. 소아에서의 급성 *H. pylori* 감염은, 소아 위장관염 증상과 마찬가지로 급성이며 일과성인 비기질적인 복통의 비교적 흔한 원인일 것이라고 최근에 보고된 연구도 있다¹⁰⁾. 그러나 만성적으로 *H. pylori*에 감염된 소아의 대다수는 여전히 무증상이다.

조직학적으로 중등도 이상의 만성 활동성 위염은 *H. pylori*에 만성적으로 감염된 소아에게서 흔히 볼 수 있다. 소아에서 *H. pylori*에 감염된 위 점막의 내시경적, 조직학적 소견은 비특이적이며 성인에서의 소견과는 차이가 있다. 소아에서 위 점막의 염증성 침윤을 일으키는 세포는 주로 림프구와 형질세포이며, 연령이나 성인에서보다 적은 수의 중성구 침윤을 보인다¹¹⁾. 다핵중성구 침윤의 소실은 성인에서와 마찬가지로 소아에서도 성공적인 제균 후에 보이는 가장 뚜렷한 조직학적 변화이다¹²⁾.

림프여포(Lymphoid follicles)는 소아에서 더 흔히 관찰된다¹³⁾. 림프여포의 수도 성공적인 제균 후에 유의하게 감소한다. 소아 *H. pylori* 감염의 특징적인 내시경 소견인 위 전정부의 nodularity는 조직학적으로는 다수의 림프여포와 관련이 있다¹³⁾. 위 전정부의 nodularity는 *H. pylori* 양성 소아의 50%⁵⁾에서 보이지만, 성인에서는 매우 드물게 발견이 된다.

소아에서의 *H. pylori* 감염에서는 선 위축(Gland atrophy), 장 상피화생, 위 선암/이형성, 위암 및 MALT 림프종이 성인에 비해서 훨씬 적은 빈도로 발견이 되는데, 이들 병변들은 위의 염증이 장기간 지속되어야 발생하는 병변이기 때문이다. *H. pylori* 위염에서 발견되는 내시경적, 조직학적인 소견들이 복통 등 복부 증상을 일으킬 수 있는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

소화성 궤양 역시 소아에서는 드물다. 그러나 소화성 궤양은 소아 만성 복통의 가장 중요한 기질적 원인 중의 하나가 될 수

있다⁴⁾. 성인에서처럼 소화성 궤양과 *H. pylori* 감염과의 강력한 인과관계가 소아에서도 증명된다. 서울대학교 어린이병원에 내원한 환자를 조사한 결과 *H. pylori*는 다른 이차적인 원인이 없는 십이지장 궤양 환자의 80%, 위궤양 환자의 60%에서 발견되었다⁴⁾. 성인에서처럼 소아에서도 *H. pylori* 제균 후 십이지장 궤양의 1년 재발률이 65%에서 4%로 뚜렷하게 감소됨이 관찰된다¹⁴⁾.

2. 무증상 소아와 반복성 복통이 있는 소아에서의 *H. pylori* 감염 유병률의 비교

H. pylori 감염의 유병률에 대하여 최근에 발표된 논문들의 데이터를 정리해보면 Table 1, 2와 같다. 총 16개의 논문이 발표되었는데, 5편의 논문에서는 무증상 대조군에 비해 반복성 복통군에서 *H. pylori* 감염률이 유의하게 높은 결과¹⁵⁻¹⁹⁾를 보인 반면, 다른 11편의 논문에서는 감염률이 높지 않아 *H. pylori* 감염과 반복성 복통과는 관련이 없다는 결과를 보였다²⁰⁻³⁰⁾.

소아에서의 만성 반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 연관성은 아직 명확하지 않다. 그러나 최근에 발표된 논문들의 대다수와 meta-analysis 결과를 보면 *H. pylori* 감염과 복통의 유병률 사이에 연관성이 없음을 시사한다³¹⁻³⁵⁾.

저자는 6-12세 사이의 서울시내 초등학교 학생 753명을 대상으로 반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 관련성 및 우리나라 소아에 감염된 *H. pylori*의 특정 유전자형(genotype)에 대해 조사한 바 있다. 조사대상 753명 중 36명(4.8%)이 혈청 *H. pylori* IgG 항체 양성으로 *H. pylori* 유병률은 4.8%이었고, 반복성 복통은 53명(7.0%)에서 관찰되었다. 53명의 반복성 복통군과 700명의 무증상군 사이에 *H. pylori* 감염의 혈청학적 유병률의 유의한 차이는 없었다. 반복성 복통과 병독인자를 가진 *H. pylori*의 어떤 특정한 strain과의 연관성을 알아보기 위하여, *H. pylori* 감염군을 반복성 복통군과 무증상 감염군으로 나누고 Western blot 검사를 이용하여 두 군간의 Cag A와 Vac A에 대한 항체 양성률을 비교하였다³⁰⁾. Cag A에 대한 항체 양성률은 반복성 복통군에서 100%, 무증상 감염군에서 93.5%이었고 Vac A에 대한 항체 양성률은 반복성 복통군에서 56.2%, 무증상 감염군에서 58.1%로 두 군간에 Cag A와 Vac A에 대한 항체 양성률은 유의한 차이가 없었다. 이 결과는 한국인 소아에서 반복성 복통과 *H. pylori* 감염간에 연관성이 없으며, 또한 반복성 복통과 *H. pylori*의 특정 유전자형과도 무관하다는 것을 시사한다.

Table 1. Higher Prevalence of *H. pylori* Infection in Children with RAP than in Controls

Authors	Country, years	Type of study	No. of RAP	No. of controls	Methods	HP % in RAP	HP % in controls
Chong	USA, 1995	Hospital*	218	238	IgG	17.4	10.5
Camorlinga	Mexico, 1998	Hospital	82	246	IgG	65	48
Ozen	Turkey, 2001	Hospital	141	21	Biopsy	60.3	20.8
Cinquetti	Italy, 1997	Community [†]	43	266	IgG	25.6	4.9
Mendez	Mexico, 1994	Hospital	40	40	IgG	57	5

*Hospital : Hospital children based study, [†]Community : Community based study

Table 2. Lack of Association between *H. pylori* Infection and RAP

Authors	Country, years	Type of study	No. of RAP	No. of controls	Methods	HP % in RAP	HP % in controls
Malaty	USA, 2004	Community*	304	330	UBT	13	17
MaCarthur	Canada, 1999	Hospital [†]	93	81	IgG, UBT	3.2	2.5
		Community	97	96			
Wewer	Denmark, 1998	Hospital	438	91	IgG	21	10
Bode	Germany, 2003	Community, preschool	29	1,114	UBT	13.8	11.2
Bode	Germany, 1998	Community, preschool	29	1,192	UBT	13.8	10.5
van der Meer	Netherlands, 1992	Hospital	82	39	IgG	8.5	5.1
Yang	China, 2005	Community	118	212	IgG	5	9
Blumel	Germany, 1998	Hospital	31	142	IgG	58	35
Fiedorek	USA, 1992	Hospital	20	7	IgG, UBT	5	0
Hardikar	Australia, 1996	Hospital	98	98	IgG	5.1	14.3
Ko	Korea, 2001	Community	53	700	IgG	9.4	4.4

*Community : Community based study, [†]Hospital : Hospital children based study

3. 복통과 *H. pylori* 감염과의 연관성을 증명하는 기존 연구들의 문제점

건강한 대조군과 반복성 복통군간의 *H. pylori*의 유병률을 비교한 기존의 역학조사를 보면 몇 가지 문제점이 발견되었으며 대부분의 연구들이 방법론적인 관점에서 비판되고 있다³⁶⁾.

1) 적합하게 짝지워진 대조군(adequately matched controls)의 부재

최근까지 다수의 연구들은 이중 맹검 위약 대조군(double-blind placebo controls)이 포함되도록 고안되지 않았다. 반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 연관성을 정확히 증명하기 위해서는 조사대상을 적합하게 선정하는 것이 중요하다. 대조군은 연령과 사회경제적 상태를 고려하여 정확히 짝 지워져야 한다. 소아에서는 *H. pylori* 감염이 적기 때문에, 기존에 발표된 대다수의 연구에서 충분한 수의 *H. pylori* 감염자를 가진 잘 짝지워진 대조군을 얻는데 어려움이 있었다. 반복성 복통은 대개 연장아에서 발생하므로 학령기의 소아를 대상으로 하는 population based study가 바람직하다. 그러나 기존에 발표된 어떤 연구를 보면 학령기의 건강한 소아를 대상으로 *H. pylori* 감염률을 조사한 것이 아니라, 병원에 내원한 소아 혹은 학령기 이전의 소아만을 대상으로 *H. pylori* 감염률을 조사하였다³⁷⁾. 만약 병원으로 의뢰된 환자들을 건강 대조군으로 삼았다면, 그들은 진정한 의미에서 건강한 소아들이 아니기 때문에 이들은 대조군으로 부적절하다. 이들 연구들은 대상군 선정에 편견이 있다고 볼 수 있다.

2) 소아에서 *H. pylori* 감염을 진단하는 비침습적 검사들의 진단 정확도에 대한 문제

소아에서 *H. pylori* 감염 진단시 시행하는 검사방법으로는 내시경적 생검 진단법과 여러 가지 비침습적 진단법이 있다. 상부 위장관 내시경을 이용하여 신속 요소 분해효소검사(rapid urease test)나 균 배양 그리고 조직염색을 통한 직접적인 균 확인을 할 수 있는 내시경적 생검 진단법은 최근까지도 *H. pylori* 감염을 진단하는 가장 정확한 방법으로 알려져 있다. 그러나 내

시경을 이용한 생검은 침습적인 방법이므로 무증상인 건강한 소아를 대상으로 시행하기에는 어려운 점이 있다.

H. pylori 감염을 진단하는데 있어서 혈청학적 항체검사는 비침습적이고 편리하며 성인이나 소아에서 모두 비교적 신뢰할 만한 검사법으로³⁸⁾, 이중 *H. pylori*에 대한 IgG 항체 검사가 community based study에서 가장 흔히 선별검사로 이용되어 왔다²⁾. 그러나 어린 소아에서는 민감도가 너무 낮아 선별검사나 감염을 배제할 목적으로 이용하기에 부족하다는 연구결과도 있다³⁹⁾.

다른 비침습적인 검사로서 요소 호기 검사(¹³C-UBT; ¹³C Urea Breath Test)나 대변항원검사를 시행하면 혈청검사보다 *H. pylori* 감염을 좀 더 정확히 진단할 수 있다. 소아에서 ¹³C-UBT는 민감도와 특이도가 매우 높으며, 또 치료 후 재균 여부를 확인하는 데도 가장 좋은 방법이다. 최근에는 몇몇 population study에서도 ¹³C-UBT가 *H. pylori* 감염 선별 검사로 이용되었다. 그러나 ¹³C-UBT의 문제점 중의 하나는 어린 소아에서는 위양성 결과의 위험성이 크다는 점이다. 저자는 서울대 어린이병원에 내원한 소아를 대상으로 연령이 ¹³C-UBT의 진단 정확성에 미치는 영향을 조사한 바 있다⁴⁰⁾. ¹³CO₂/¹²CO₂ 비율인 delta over baseline(DOB) 값을 4.0%으로 하였을 때, 6세 이상의 소아에서는 0.9%의 위양성률과 98.8%의 특이도를 보여 매우 정확한 진단정확도를 보였다. 그러나 6세 이하의 소아에서는 8.3%의 위양성률과 89.8%의 특이도를 보였다. 이런 결과는 어린 학동전기 소아에서 ¹³C-UBT의 결과를 해석할 때, 높은 위양성률과 낮은 특이도를 고려해야 한다는 것을 의미한다.

소아에서 대변항원검사법(HpSA)도 민감도와 특이도가 높은 검사로 알려져 있다⁴¹⁾. 우리나라 어린이를 대상으로 한 민감도와 특이도는 각각 100%, 98%였다⁴²⁾. ¹³C-UBT와는 대조적으로 위양성의 결과가 드물 것으로 생각된다. 어린 소아 연령에서 대변항원검사법이 혈청학적 검사나 ¹³C-UBT에 비해 더 정확하며 편리하다는 보고가 증가되고 있으므로 향후 population based study에서 *H. pylori* 감염 선별검사로써 좀 더 자주 사용될 것

으로 보이며, 반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 연관성을 정확히 밝히는데도 효과적인 수단으로 이용될 것으로 생각된다⁴¹⁾.

3) 기존 연구들에서 언급된 복통, 반복성 복통, 소화불량 (dyspepsia) 등의 용어에 대한 정의의 일관성 부족

반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 연관성을 밝히는데 있어 연구자마다 사용하는 용어의 정의가 명확하지 않다는 점이 기존에 발표된 논문들의 문제점이 되고 있다. 여러 논문들에서 복통의 위치, 성질이나 다른 특징들이 명기되어 있지 않다. 또한 '복통'의 정의도 불명확하며 동일하지 않다. 논문들마다 반복성 복통과 소화불량에 대해 다른 정의들을 채택하고 있는 것이 문제다. 따라서 연구결과가 서로 반대로 나오는 이유가 부분적으로는 연구대상들의 다양성 때문으로 설명될 수 있다.

소화불량이란 원래 성인에서 쓰이던 용어로서 상부부의 통증이나 불쾌감으로 특징지어진다. 성인에서의 소화불량과 소아에서의 반복성 복통 사이에는 유사한 점이 있다⁴³⁾. 소화불량을 호소하는 성인들의 대다수에서도 증상을 설명할 수 있는 소화성 궤양이나 다른 기질적인 원인이 없다. 반복성 복통의 유병률은 학동기 소아의 약 10% 정도인데 성인에서 비궤양성 소화불량의 유병률도 대략 10% 정도까지 보고되고 있다. 성인에서의 소화불량과 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대해서도 논란이 많다. 또한 성인에서 *H. pylori*의 제균이 소화불량과 같은 증상을 호전시키는지에 대해서도 역시 논란이 많다. 소화불량이라는 용어는 반복성 복통을 호소하는 소아에서도 최근 사용빈도가 증가하고 있다. 반복성 복통에 대한 Apley의 정의와는 달리, 소아에서 소화불량의 정의는 아직 잘 확립되어 있지 않다⁴⁴⁾. 바로 이러한 점 때문에 소아를 대상으로 한 여러 논문들에 대해 평가를 할 때 더욱 혼란스러운 일이 생기고 있다.

따라서 반복성 복통 혹은 소화불량과 *H. pylori* 감염과의 인과관계를 증명하기 위해서는 논문들이 복통에 대한 일관한 정의와 명확한 기준을 사용해야 할 것이다.

4. *H. pylori* 제균과 복통의 소실

소화성 궤양이 있는 *H. pylori*에 감염된 환자의 치료에 대하여는 모든 소아 소화기 전문가가 동의하고 있다. *H. pylori*를 제균한 후에는 궤양성 통증이 호전되고 소화성 궤양의 재발률이 현저하게 감소하기 때문이다. 소아에서는 매우 드물지만 MALT 림프종의 경우에도 치료를 권장하고 있다. 그러나 반복성 복통이 있는 소아에서 *H. pylori*를 제균하면 복통이 호전되는지는 불명확하다. 만약 *H. pylori*를 제균한 후에 복통이 소실된다면 이 사실은 *H. pylori* 감염과 반복성 복통 혹은 소화불량과의 연관성을 밝히는데 도움이 될 것이다. *H. pylori* 감염과 반복성 복통과의 연관성을 증명하기 위해 군박별 치료 연구가 시도되었고, 그 결과 *H. pylori*의 제균과 관련되어 반복성 복통의 호전이 보였다는 보고들이 발표되고 있다.

최근 성인에서 위약 대조군을 두고 치료시도(placebo controlled treatment trial)를 시행한 9편의 논문을 모아 총 2,541

명의 소화불량을 호소하는 성인환자를 대상으로 meta-analysis를 시행하여 *H. pylori* 위염이 비궤양성 소화불량과 관련이 있으며 *H. pylori*를 제균한 후 증상이 호전되었다는 보고도 있다.

반복성 복통을 호소하는 소아에서 과연 *H. pylori*를 치료해야 하는지에 대한 최근의 consensus는 없는 실정이나, *H. pylori* 제균 치료 후 복통 등 증상이 호전되는지에 대해서 상반되는 결과의 논문들이 보고되고 있는데 이에 대하여 간략히 살펴보고자 한다.

Uc와 Chong 등⁴⁵⁾은 소화불량으로 내원하여 상부 위장관 내시경적 조직검사를 통해 *H. pylori* 위염으로 진단 받은 16명의 환자(평균연령 14±1.2세)에서 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin의 3제 제균 요법 후 5명에서 제균 성공을 확인하였다. 전체 환자를 대상으로 조사한 증상 총점이 치료 전 12.6±0.9점에서 치료 후 4주째 2.1±0.5점으로 유의하게 감소하였고 평균 9.7±1.4개월의 추적 관찰기간(2-24개월)내에도 2.9±0.7점으로 낮게 유지되었으며, 치료 4-24개월 후 추적 관찰에서 13명의 환자 중 8명에서 증상의 소실이 지속되었다. 이들은 *H. pylori* 위염의 치료로 소화불량이 호전될 수 있었다고 보고하였지만, 이 논문의 경우 제균 성공군과 제균 실패군으로 나누어서 분석한 결과는 아니어서 제균 여부와 증상호전과의 관계는 알기 어려우며 대상 환자 수가 적다는 문제점이 있다.

Frank 등⁴⁶⁾은 반복성 복통을 호소하는 *H. pylori* 양성인 만성 위염 환자 29명을 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin으로 치료하여 모두 제균에 성공하였고, 치료 4-6주 후 추적 관찰에서 19명 중 15명(79%)에서 증상이 소실되었다고 보고하였다. 그러나 *H. pylori* 음성이어서 제균 치료를 하지 않았던 대조군 44명에 대해서는 복통의 경과에 대해 추적 관찰하지 않아 상기 결과가 유의한 것인지 알기 어렵다는 문제점이 있다.

Das 등⁴⁷⁾은 반복성 복통이 있으며 상부 위장관 내시경을 통해 *H. pylori* 양성으로 판명된 50명의 환자와 *H. pylori* 음성 환자(15명) 모두에게 제균치료를 하였고, 6개월 후에 전체 중 83%의 환자에서 복통이 완전히 소실되었다고 보고하였다. 이들은 *H. pylori*와 반복성 복통간에 연관성이 있으며, 반복성 복통이 있으면서 *H. pylori*에 감염된 모든 환자들에게 제균 치료를 꼭 고려해야 한다고 결론 내렸다.

Shamaly 등⁴⁸⁾은 반복성 복통이 있으며 *H. pylori*에 감염된 90명의 환자들(연령 2-19세)을 두 군으로 나누어 제균 치료를 하였는데 bismuth를 포함한 3제 요법으로 1주간 치료한 45명의 환자 중 80%에서, 2주간 치료한 경우에는 45명 중 82%에서 증상의 소실을 관찰하였다. 그러나 이 연구에서는 건강 대조군은 없었다.

Ozen 등¹⁷⁾은 반복성 복통이 있는 터키인 소아에서의 *H. pylori* 감염에 대한 연구를 시행하였다. 반복성 복통이 있는 141명(평균 연령 12.3±2.6세) 중 85명(60.3%)에서 *H. pylori* 양성이 확인된 반면, 무증상 대조군 21명 중에서는 단지 5명(20.8%)만이 *H. pylori* 양성으로 두 군간의 유의한 차이를 보였다($P=$

0.0037). 4주 후의 추적 관찰에서 제균에 성공한 환자 23명 중 87%에서 증상이 소실된 반면, 제균에 실패한 환자 22명 중 41%에서만 증상이 소실되어 두 군간에 유의한 차이를 보였다($P=0.0035$). 이들은 반복성 복통이 있는 터키인 소아에서 *H. pylori* 제균 치료가 증상의 호전에 도움이 된다고 보고하였다.

터키인 소아에서 *H. pylori* 제균 치료가 복통을 호전시켰다는 또 다른 보고가 있다. Saltik 등⁴⁹⁾은 46명 중 32명(69.6%)에서 *H. pylori* 제균 치료 종료 시 복통이 호전되었으며, 반복성 복통이 있는 터키인 소아에서 *H. pylori* 감염은 밀접한 연관이 있으며 적절한 치료로 증상이 호전될 수 있다고 하였다.

상기 연구자의 발표들에서 *H. pylori* 제균 치료가 증상의 호전을 일으키는 이유는 명확하지 않다.

내시경을 통해 원인불명의 위염으로 확진된 소아에게 ranitidine의 치료로 반복성 복통 혹은 소화불량이 장기간 소실되었다는 논문이 있다⁵⁰⁾. 이 저자들은 반복성 복통의 소실이 *H. pylori* 제균 때문이 아니라, 제산제를 포함한 *H. pylori*의 치료로 원인불명의 만성적인 점막의 염증이 감소되거나 치유된 것과 관련이 있다고 하였다.

한편 *H. pylori*의 제균과 복통의 호전과는 관련이 없다는 여러 논문들도 있다.

Ashorn 등⁵¹⁾은 *H. pylori* 위염이 확인된 반복성 복통 환자 20명을 두 군으로 나누어 복통의 호전여부를 조사하였다. 10명은 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin으로 치료하였고 다

른 10명은 omeprazole과 함께 2가지 위약을 투여하였다. 3제 치료를 한 10명 중 8명에서 제균에 성공하였고, 대조군은 모두 제균은 실패하였다. 치료 후 52주째 추적 관찰에서 위염의 치유 정도와는 무관하게 두 군 모두에서 비슷한 정도로 증상이 호전되었다. 따라서 *H. pylori* 제균이나 위염의 치유는 반복성 복통의 호전에는 영향을 미치지 않았다고 주장하였다. 그러나 이 연구에서는 대상 환자 수가 적고 omeprazole이 위산과 관련된 증상에 영향을 미칠 수 있으므로 엄밀한 의미에서 대조군 선정이 적합하지 않았다는 한계가 있다. Wewer 등⁵²⁾은 *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환자 37명을 대상으로 제균 치료를 하여 30명(81%)에서 제균이 되었고, 6개월이 지난 후엔 전체 복통 환자의 95% 이상에서 증상이 호전되었다고 보고하였다. 그러나 3개월 후와 6개월 후의 추적 관찰에서 *H. pylori* 제균 성공군과 제균 실패군 사이에 증상이 호전되는 빈도의 유의한 차이는 없었으며 따라서 *H. pylori* 제균과 증상의 소실과는 무관하였다고 결론내렸다.

성인을 대상으로 한 5편의 논문을 meta-analysis 한 최근의 한 논문⁵³⁾에서는 기존의 시험적 치료 연구논문들에 문제점이 있음을 강조하고 있다. 100편의 논문을 평가하였는데 단지 5편만이 meta-analysis에 적합하였다. 대부분의 treatment studies에 있어서의 문제점은 논문들이 임상적 관찰에 지나지 않으며 위약 대조 이중맹검 조사(placebo-controlled double-blind study)가 아니라는 점이다. 대부분의 논문에서 대조군이 없으며 대상 환자

Table 3. Long-term Outcome of RAP in Children who were *H. pylori* Eradicated and who were Eradication Failed after Anti-*H. pylori* Therapy

Follow-up	<i>H. pylori</i> eradicated			Eradication failed			P
	No. of patients	Gr 0+Gr 1		Total No.	Gr 0+Gr 1		
		N	%		n	%	
At 1 month	52	36+10	88.5	18	9+8	94.4	NS*
At 6 months	43	31+9	93.0	10	5+3	80.0	NS
At 1 year	32	24+4	87.5	9	5+3	88.9	NS*

*NS : statistically not significant
 Grade 0 : abdominal pain completely resolved
 Grade 1 : abdominal pain definitely improved, but occasional episodes of mild abdominal pain
 Grade 2 : no change of abdominal pain in frequency and intensity, Gr 2=total No- (Gr 0+Gr 1)

Table 4. Long-term Outcome of RAP in Children who became *H. Pylori* Negative after Eradication and Children who were *H. pylori* Negative from the Beginning

Follow-up	<i>H. pylori</i> eradicated			<i>H. pylori</i> negative			P
	No. of patients	Gr 0+Gr 1		Total No.	Gr 0+Gr 1		
		N	%		N	%	
At 1 month	52	36+10	88.5	67	23+26	73.1	NS*
At 6 months	43	31+9	93.0	57	26+19	78.9	NS
At 1 year	32	24+4	87.5	46	27+8	76.1	NS*

*NS : statistically not significant

수가 적다. 게다가 제균 치료를 받지 않았거나 혹은 제균에 실패하여 *H. pylori* 감염이 지속되는 환자들에 있어서 복통에 대한 장기간의 추적결과가 없다. 어떤 저자들은 다양한 인종적, 종족적인 특징으로 인해 제균 치료에의 반응이 각기 다를 가능성이 있음을 제시하기도 한다.

서울대학교 어린이병원 소화기분과에서 시행하였던 저자의 치료시도 연구결과를 보면⁵⁴⁾, 1주간의 제균 치료를 받은 후 *H. pylori* 양성이었던 환자 중 대다수에서 복통이 일관되게 호전되었다. 상부 위장관 내시경검사를 통해 *H. pylori* 감염을 확인하였던 70명을 대상으로 3제 요법 또는 4제 요법으로 1주간 치료하였다. 치료한 지 1개월, 6개월, 12개월 후 추적관찰 하였을 때 대부분의 환자에서 제균여부와 상관없이 복통이 현저하게 호전되었거나 소실되었다. 복통의 호전에 있어 제균에 성공한 군(N=52)과 실패한 군(N=18)간의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

반복성 복통이 있지만 상부 위장관 내시경검사를 통해 *H. pylori* 음성을 확인하였던 67명의 소아들에게 아무런 치료 없이 복통의 경과를 관찰하였다. 흥미롭게도 *H. pylori* 음성인 67명의 환자의 대다수에서 같은 추적 관찰기간 동안 복통이 현저히 호전되었다(Table 4). 복통의 호전에 있어 *H. pylori* 제균에 성공한 군(N=52)과 *H. pylori* 음성인 군(N=67)간의 유의한 차이는 없었다.

이러한 결과는 병원에서 검사를 시행하여 반복성 복통을 야기하는 기질적인 병변이 없음을 환자 및 환자의 부모에게 적극적으로 설명하고 안심시킨 것이 복통의 소실과 관련이 있을 것으로 생각한다. 다시 말하면 반복성 복통의 호전과 *H. pylori* 제균 여부는 무관하며, 복통을 호전시키는 것은 약물치료 효과라기 보다는 복통을 일으키는 심각한 기질적인 원인이 없다는 점을 확신시키는 것에 의한다는 것을 시사한다.

그러나 일부 소아 소화성 궤양에서 *H. pylori* 위염이 원인이 되듯이 복통으로 학교 생활 등 일상 활동이 심하게 어려운 만성 반복성 복통 증의 일부 아형에서 *H. pylori* 위염의 치료가 복통 소실의 원인이 될 수 있을 지에 대하여는 더 많은 연구가 필요하다.

만성 반복성 복통 환자에서 상부 위장관 내시경을 시행하여야 할 지에 대한 결정은 개개 어린이에서 복통의 심한 정도와 지속 기간에 의존하게 된다. 반복성 복통이 있는 모든 소아를 대상으로 *H. pylori* 감염여부를 검사할 것을 추천하는 것은 바람직하지 않다. 그러나 반복성 복통을 호소하는 환자에서 궤양 등 기질적 원인을 배제하기 위하여 상부 위장관 내시경 검사를 시행하였고 그 결과 *H. pylori* 감염이 확인되었다면 궤양이 없더라도, 윤리적인 관점에서 보아 제균 치료를 하는 것이 합리적이라고 생각되고 있다. 영유아 및 어린 소아기에 감염되어 시작되는 *H. pylori* 감염은 평생 동안 위 점막에 염증을 일으키며 십 수 년 또는 수십 년을 경과하면서 궤양, 위암, 림프종 등 합병증을 유발하며 또한 최근의 연구들에 의하면 *H. pylori* 감염에 의한 잠재적 발암 변이과정의 조직학적인 변화가 이미 어린 소아 연

령에서부터 시작될 수 있다는 증거가 발표되고 있기 때문에 조기 제균이 설득력을 얻고 있다^{55, 56)}.

결론적으로 반복성 복통이 있는 환자에서 *H. pylori*의 원인적 역할과 치료 필요성에 대한 데이터는 아직 미약한 편이며 합리적인 판단을 위하여는 향후 대규모의 long-term, randomized, double blind, well controlled study가 필요하다고 하겠다.

References

- 1) Seo JK. Helicobacter pylori infection in children: the Korean experience[Editorial]. JAMA Korea 1998;13:5-6.
- 2) Kim JH, Seo JK, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, et al. Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:959-75.
- 3) Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Seo JK, et al. Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Pediatric H. pylori Report of the Working Groups pp105-113, the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2000 August 5-9; Boston.
- 4) Seo JK. Role of endoscopy in the diagnosis and management of peptic ulcer disease in children. Sin Paediatr J 1999;41:264-71.
- 5) Seo JK, Chi JG, Kim EC. Gastrofiberscopic findings and Helicobacter pylori gastritis in children with recurrent abdominal pain. J Korean Pediatr Soc 1992;35:1646-56.
- 6) Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and Helicobacter pylori infection in children: A sero-epidemiologic study in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:754-7.
- 7) Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fon-tham E, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on growth of children: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:614-9.
- 8) Sugiyama T, Naka H, Yachi A, Asaka M. Direct evidence by DNA fingerprinting that endoscopic cross-infection of Helicobacter pylori is a cause of postendoscopic acute gastritis. J Clin Microbiol 2000;38:2381-2.
- 9) Sugiyama T, Naka H, Yabana T, Awakawa T, Furuyama S, Kawachi H, et al. Is Helicobacter pylori infection responsible for postendoscopic acute gastric mucosal lesions? Eur J Gastroenterol Hepatol 1992;4 Suppl 1:93-6.
- 10) Opekun AR, Gilger MA, Denyes SM, Nirken MH, Philip SP, Osato MS, et al. Helicobacter pylori infection in children in Texas. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:405-10.
- 11) Robert HR. Pathobiology of Helicobacter pylori infection in children. Can J Gastroenterol 1999;13:599-603.
- 12) Chang JY, Kim HS, Seo JK. Evaluation of histologic change of gastric mucosa using the updated Sydney system after Helicobacter pylori eradication in children. Abstract of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2000 August 5-9; Boston.
- 13) Rhee HS, Kim HS, Jang JJ, Seo JK. Endoscopic and pathologic analysis of pediatric Helicobacter pylori gastritis. Korean J Gastroenterol 2000;36:10-9.

- 14) Choe YH, Ko JS, Kim SY, Yoo YM, Seo JK. The eradication of *Helicobacter pylori* in the duodenal ulcer in children and the duodenal recurrence. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;1:30-6.
- 15) Chong SK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmermann SE, Croffie JM, Lee CH, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-5.
- 16) Camorlinga-Ponce M, Torres J, Perez-Perez G, Leal-Herrera Y, Gonzalez-Ortiz B, Madrazo de la Garza A, et al. Validation of a serologic test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the immune response to urease and CagA in children. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1264-70.
- 17) Ozen H, Dinler G, Akyon Y, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. *Helicobacter* 2001;6:234-8.
- 18) Cinquetti M, Pavan M, Zoppi G. *Helicobacter pylori* infection as a cause of recurrent abdominal pain in children. *Pediatr Med Chir* 1997;19:17-21.
- 19) Mendez Nieto CM, Ramirez Mayans J, Cervantes Bustamante R, Mata Rivera N, Cuevas Schatz F, Martinez C, et al. *Helicobacter pylori* diagnosis in children with recurrent abdominal pain. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1994;24:169-74.
- 20) Malaty HM, Abudayyeh S, Graham D, Gilger MA, O'Malley K. Population based case control study of the role of *Helicobacter pylori* infection on recurrent abdominal pain in children. *Helicobacter* 2004;9:551.
- 21) Macarthur C. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ* 1999;319:822-3.
- 22) Wewer V, Andersen LP, Paerregaard A, Gernow AB, Hart Hansen JP, Matzen P, et al. The prevalence and related symptomatology of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1998;87:830-5.
- 23) Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. *J Psychosom Res* 2003;54:417-21.
- 24) Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. Prevalence of recurrent abdominal pain in 1143 pre-school children: Results from a population based study do not confirm a major role of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998;43(2 Suppl): 73A.
- 25) van der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJ, Stobberingh E, Kuijten RH, Arends JW. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1992;151:799-801.
- 26) Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Wu JJ. Short-term recurrent abdominal pain related to *Helicobacter pylori* infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:395-400.
- 27) Blumel P, David M, Hirschl AM, Konig H. Incidence of increased serum *Helicobacter pylori* IgG antibodies in children with and without chronic abdominal pain. *Klin Padiatr* 1998;210:366-9.
- 28) Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, Evans DJ Jr, Evans DG, Klein PD, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:347-9.
- 29) Hardikar W, Feekery C, Smith A, Oberklaid F, Grimwood K. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:148-52.
- 30) Ko JS, Chung JY, Bae SH, Kim EJ, Seo JK. Relation between recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* infection and the role of CagA and VacA in Pediatric *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2001;37: 167-72.
- 31) Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999;13:607-10.
- 32) Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:490-7.
- 33) Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: A consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:207-13.
- 34) Splawski JB. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia: is there a relation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:274-7.
- 35) Sherman PM, Macarthur C. Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. *Front Biosci* 2001;6:E187-92.
- 36) Macarthur C. Is there an infectious etiology to abdominal pain in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:112.
- 37) Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: A population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998;101:634-7.
- 38) Sim JG, Kim EC, Seo JK. The Role of serology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Clin Pediatr* 1995;34:458-62.
- 39) de Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, de Carvalho AS, Ferrari TC, et al. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:157-61.
- 40) Yang HR, Seo JK. Diagnostic accuracy of the C13-urea breath test in children: adjustment of the cut-off value according to age. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:264-9.
- 41) Seo JK. Diagnostic validity of the *Helicobacter pylori* stool antigen test before and after eradication treatment [Editorial]. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:229-35.
- 42) Choi KD, Yang HR, Seo JK, Ko JS, Shin EW, Jang JY, Jung JA, Seo JW. *Helicobacter pylori* stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Korean J Gastroenterol* 2001;38:154-60.
- 43) Macarthur C. *Helicobacter pylori*, non-ulcer dyspepsia, and childhood recurrent abdominal pain. *Pediatr Res* 2001;49:140.
- 44) Chelmsky G, Czinn SJ. Techniques for the evaluation of dyspepsia in children. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:11-3.
- 45) Uc A, Chong SK. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:141-5.
- 46) Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobac-*

- ter pylori infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:424-7.
- 47) Das BK, Kakkar S, Dixit VK, Kumar M, Nath G, Mishra OP. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in children. *J Trop Pediatr* 2003;49:250-2.
 - 48) Shamaly H, Berkowitz D, Rosenthal E, Naveh Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and Helicobacter pylori gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:198-200.
 - 49) Saltik IN, Kocak N, Ozen H, Yuce A, Gurakan F, Demir H. Helicobacter pylori infection in Turkish children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:504.
 - 50) Mavromichalis I, Zaramboukas T. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:706-7.
 - 51) Ashorn M, Rago T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R. Symptomatic response to Helicobacter pylori eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:646-50.
 - 52) Wewer V, Andersen LP, Paerregaard A, Gernow A, Hansen JP, Matzen P, et al. Treatment of Helicobacter pylori in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter* 2001;6:244-8.
 - 53) Jaakkimainen L, Boyle E, Tudiver F. Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999;319:1040-4.
 - 54) Na SY, Seo JK. Helicobacter pylori infection in children with recurrent abdominal pain. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;8:1-11.
 - 55) Kim KM, Oh YL, Ko JS, Choe YH, Seo JK. Histopathology and expression of Ki-67 and cyclooxygenase-2 in childhood Helicobacter pylori gastritis. *J Gastroenterol* 2004; 39:231-7.
 - 56) Hirayama F, Takagi S, Iwao E, Yokoyama Y, Haga K, Hanada S. Development of poorly differentiated adenocarcinoma and carcinoid due to long-term Helicobacter pylori colonization in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 1999;34: 450-4.