

위궤양의 병기분류 및 자연사

류 종 선

전남대학교 의과대학 소화기내과학교실

Classification of Ulcer Cycle and Natural History in Gastric Ulcer

Jong Sun Rew, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

서론

위궤양은 임상에서 가장 많이 접하는 질환중의 하나로 다양한 요인에 의해 다양한 형태로 관찰이 되며 우리나라처럼 위암의 흔한 나라에서는 악성궤양과의 감별이 매우 중요하다. 또한 우수한 위산분비억제제의 등장에도 불구하고 재발이 흔하며 노령화로 인한 항염제의 사용빈도가 늘어나면서 출혈과 같은 합병증이 줄지 않고 있다.

본고에서는 위궤양의 자연사를 이해하고, 병기에 따른 특징을 잘 이해함으로써 악성궤양과의 감별과 궤양의 재발을 막는 치료에 도움을 주는 내용에 대하여 간략히 기술하고자 한다.

위궤양의 병기 분류

일반적으로 위궤양은 발생초기에 원형이나 타원형으로 주위 점막의 발적이나 부종을 동반하면서 명확히 구분되고 부드러운 모양을 보이거나 병변의 위치와 치료과정에 따라 다양한 형태를 보인다.

위궤양은 경과에 따라 활동기(active stage, A), 치유과정기(healing stage, H), 반흔기(scar stage, S)로 구분하는 분류법이 널리 이용되고 있다(Fig. 1).

1. 활동기

활동기는 A1과 A2기로 세분된다. A1기는 궤양주변의 백태가 두껍고, 출혈이나 응혈의 부착이 동반되기도 한다. 백태는 궤양주변으로 떨어져 나오고, 궤양 주변점막의 발적이나 부종, 미란 등의 염증이 심하며 주체의 용기도 높아 자칫 악성궤양으로 오인되기도 한다. A2기는 백태가 떨어져 나오는 게 소실되고 궤양의 형태가 선명하게 구분된다. 주위염증도 가벼워지고, 용기도 낮아진다. 이 시기부터 점막주름의 집중과 재생상피가 나타나게 된다. 이런 전형적인 소견은 초발궤양에서는 특징적으로 관찰되나 재발궤양에서는 주위 조직의 섬유화로 인해 다

양하게 관찰될 수 있다.

2. 치유과정기

치유과정기는 H1과 H2기로 세분된다. 치유과정기는 궤양의 크기가 작아지고 주위의 염증변화가 점차 소실되며 재생상피가 뚜렷해지는 시기이다. H1기는 궤양의 깊이가 얕아지고 백태는 깨끗하며 궤양주변은 평활하고 낮아진다. 점막주름이 궤양의 백태있는 부분까지 균일하게 도달한다. H2기는 궤양 크기가 현저히 줄어들고 재생상피가 궤양저부를 덮어가는 시기이다. 궤양저부가 대부분 재생상피로 덮히게 된다.

3. 반흔기

궤양저부의 백태가 소실되고 점막결손이 재생상피로 복구되어 덮혀있는 시기이다. 반흔기는 S1과 S2기로 구분한다. S1기는 재생상피의 발적이 남아 적색의 반흔 또는 작은 퇴색반흔을 보이는 시기이다. 점막주름의 크기는 점차 작아지고 완만하게

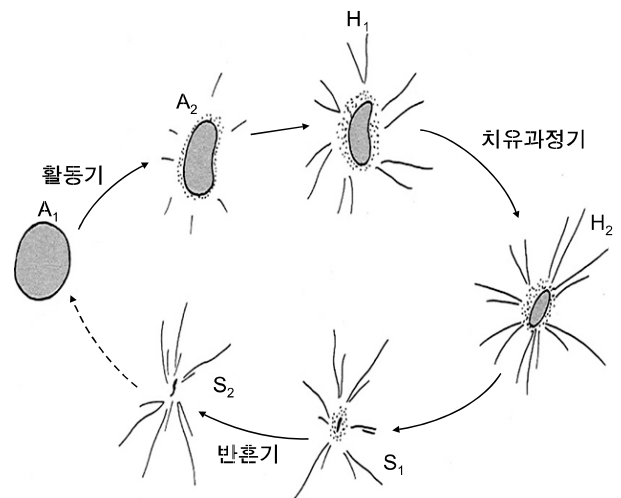


Figure 1. 궤양의 병기에 따른 형태 분류.

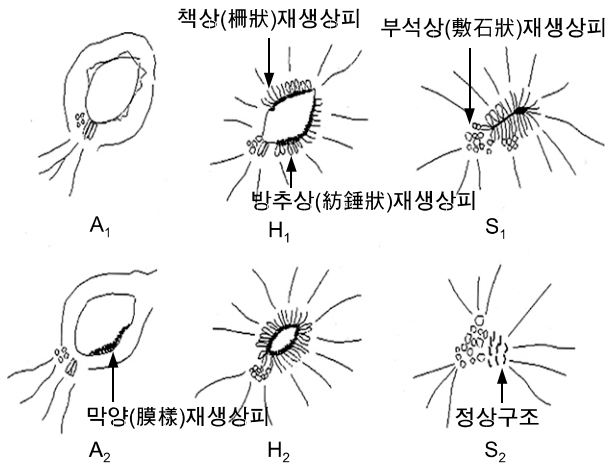


Figure 2. 궤양의 병기에 따른 재생상피의 형태변화.

궤양의 중심부까지 집중되어 있다. S2기는 재생상피의 발적이 소실되어 주변과 같은 색깔을 보이거나 백색으로 퇴색해 보인다. 점막주름의 집중은 희미하게 보이거나 없어지고 점막의 집중상만 보이게 된다. 통상 반흔기에 접어들면 궤양이 치유되었다고 표현한다. S1기에서 S2기까지 수개월이 걸리는 경우도 있으며 이러한 이유에 대하여는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 궤양치료 후 재발률은 S1기에서 S2기에 비해 2~3배 높다고 보고되고 있어 궤양치유의 질(quality of ulcer healing)을 생각하면 S2기에 접어들어야 완전한 치유라 할 수 있다.

궤양병기에 따른 재생상피의 변화

궤양이 치유되는 과정에서 궤양주변에는 다양한 형태의 재생상피가 나타나며 색소내시경이나 확대내시경을 활용하면 자세히 관찰할 수 있다.

A2기에는 궤양변연에 막과 같은 막양 재생상피가, H1-H2기에는 울타리 혹은 성채모양의 책상 혹은 방추형 재생상피와 돌조각을 깔아놓은 듯한 부석상 재생상피가, S1기에는 책상, 방추상 그리고 부석상 재생상피가 다양한 형태로 나타난다(Fig. 2).

이러한 재생상피의 미세관찰은 궤양치유의 질(quality of ulcer healing, QOUH)을 연구에 응용되고 있다. 궤양치료를 중지하여도 재발하지 않는 궤양을 알아내어 궤양치유의 질을 높이는데 활용되고 있다.

소화성궤양의 자연경과

소화성궤양의 자연경과는 잘 알려져 있지 않으나 대부분의 궤양환자들이 진단전 오랜기간 증상을 호소한다. 소화성궤양은 위약으로 치료하여도 30~40%가 4주 이내에 치유되며, 위궤양은 십이지장궤양에 비해 치유속도가 느리게 진행되어 8주에서

12주에 걸쳐서 이루어진다. 위궤양 크기가 2 cm 이상일 경우 치유속도가 느려지고 위암을 동반하고 있을 가능성이 높아진다. 십이지장궤양은 치유 후 특별한 치료를 하지 않으면 1년 이내에 74%가, 위궤양은 50~80%가 재발한다고 보고되고 있고, 국내의 한 보고에서도 위궤양은 31.2%, 십이지장궤양은 45.7%에서 재발하였다고 보고되었다. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)와 소화성궤양의 연관성이 밝혀지고 난 이후에는 *H. pylori* 제균치료에 의해 재발률이 감소하였으며 제균이 이루어진 경우 10% 이하의 재발을 보인다고 알려져 있다.

소화성궤양으로 인한 입원에 관한 국내의 보고에 의하면 1980년부터 2006년까지 6~10년 간격으로 후향적으로 분석하였을 때 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 평균 연령은 위궤양에서 십이지장궤양에 비해 13.6세 정도 높았으며 시대의 변화에 따라 노령화하는 경향을 보였다. 소화성궤양으로 인한 출혈의 빈도는 큰 차이를 보이지 않았으나 출혈로 인한 수술은 치료내시경술의 발달로 1990년대 이후에는 현저히 줄었다. 십이지장천공은 감소하는 추세를 보이고 있다.

1. H2-길항제 또는 PPI (proton pump inhibitor) 치료 후 경과

표준용량의 H2-길항제로 3개월간 치료 후에도 반응이 없는 경우를 난치성궤양(refractory ulcer)이라고 부르며, 소화성궤양의 5~10%에 달한다. Raju 등의 보고에서 의하면 536명의 위궤양중 H2-길항제 치료에 대한 난치성궤양은 74명(14%)이었고 이중 62명(84%)은 11개월의 유지요법으로 치유되었다. 유지요법으로 치유가 된 환자 62명 중 22명(35%)은 H2-길항제 유지요법 중에도 재발을 하였고 9명은 치료에도 난치성 재발이 있었다. 최종적으로 11명은 수술을 받았고 이중 7명이 난치성 궤양이었다. 2명은 추후 악성궤양으로 판명되었다.

위벽의 한쪽을 차지할 정도로 큰 거대위궤양 129명을 대상으로 시행한 연구에서 사망은 4명, 응급수술은 15명(출혈 11명, 천공 2명, 암 의심 2명)에서 시행되었고, 나머지 110명은 H2-길항제로 치료하였다. 약물치료로 97명(88%)에서 치유가 확인되었으며, 치유되지 않은 13명중 6명은 사망, 3명은 치료에 반응이 없어 수술을 시행하였다. 나머지 4명 중 1명은 난치성궤양이었다. 난치성궤양은 심각한 기저질환이 있는 경우, 내시경 소견상 악성처럼 보이는 경우에 많았다. 재발은 유지요법을 시행한 경우 20%(14/70)로 유지요법을 하지 않은 경우의 50%(13/26)에 비해 유의하게 낮았다. 합병증은 6명에서 있었으며 유지요법을 시행한 군에서 2명으로 적었다. 악성궤양은 2명에서 관찰되었다.

위궤양환자 202명을 H2-길항제로 치료한 후 6개월에서 8년 이상에 걸쳐 장기간 추적관찰한 보고에 의하면 1.5%가 응급출혈로, 6%가 치료에 대한 반응이 없어 수술하였다. 같은 환자에서 경과중 일부 환자에서 이행성증이 관찰되었고 mild dysplasia

의 2.53%, moderate dysplasia의 4.76%, severe dysplasia의 14.29%에서 조기위암으로 진행할 가능성 있다고 보고하여 추적관찰의 중요성을 시사하고 있다.

Bardhan의 보고에 의하면 H2-길항제에 반응이 없었던 53명의 위궤양환자에서 omeprazole 40 mg을 8주 투여시 94%에서 치유를 확인할 수 있었고, 유지요법을 시행받은 경우 재발은 관찰되지 않아 proton pump inhibitor에 반응을 보이지 않는 궤양은 매우 드물다 하였다.

2. 원인인자에 따른 위궤양의 자연경과

1) *H. pylori*: *H. pylori* 감염의 감소는 전체적인 소화성궤양의 감소와 연관이 있다. 우리나라에서도 *H. pylori* 감염률과 소화성궤양은 모두 감소추세에 있다. 그러나 국내의 한 보고에 의하면 최근 10년간 *H. pylori* 감염률은 감소하였으나 위궤양에서의 *H. pylori* 감염률은 십이지장궤양에 비해 상대적으로 증가하였다고 보고되고 있어 *H. pylori* 감염률의 감소는 십이지장궤양의 감소와 더 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다.

위궤양의 재발률은 *H. pylori*가 양성인 경우 50% 이상이나, *H. pylori* 제균요법 후 2.0%로 현저히 감소된다고 보고되고 있다. Ryu 등의 보고에 의하면 제균치료 후 9년까지 추적관찰이 된 성적에서 *H. pylori* 재감염이 31.2%(연 재감염률 9.1%)에 달해 서구에 비해 월등히 높았으나 재감염된 환자에서 궤양의 재발은 없어 서구의 성적과는 차이가 있었다. 이러한 차이는 제균요법을 시행받은 환자가 주로 반흔기 궤양이어서 활동성 궤양에 대한 제균요법의 효과에 대하여는 많은 연구가 필요하다.

2) NSAIDs (Non steroidal anti-inflammatory drugs): NSAID나 corticosteroids 투약 2주 이내에 약 5%의 환자에서 미란이나 궤양 같은 점막결손이 나타나고, 4주 이상 투여하게 되면 점막손상이 10% 정도로 증가하며, 항염제를 복용하는 사람의 8~17% 정도에서 소화성 궤양이 발생한다. 일본의 보고에서는 NSAIDs 사용자에서 내시경상 위궤양의 빈도는 15.6%로 보고되고 있으며 우리나라에서도 비슷하게 보고되고 있다. NSAIDs와 헬리코박터는 소화성궤양의 발생에 있어서 서로 3.5배 정도의 상승작용을 나타낸다. Aspirin과 NSAIDs는 소화성궤양으로 인한 출혈을 4.85배 증가시키는 요인으로 알려져 있다. *H. pylori* 양성환자에서 NSAIDs 사용은 출혈의 위험성을 6.1배 증가시키는 상승작용을 나타내나 출혈의 주된 역할은 NSAIDs가 하고 있다.

우리나라에서 위궤양의 증가는 aspirin이나 NSAIDs의 사용 증가와 관련이 있다. 국내의 보고에 의하면 NSAIDs와 관련된 소화성궤양은 13.0%이었다. 위궤양환자는 십이지장궤양에 비해 발생연령이 더 높아 aspirin이나 NSAIDs의 사용 빈도가 높은 경향이며 이로 인해 위궤양 발생의 위험성이 높아진다.

3) 원인미상의 궤양(Idiopathic peptic ulcer disease, IPUD): 15~25%의 낮은 헬리코박터 감염률을 보이는 서양과

80%까지의 높은 감염률을 보이는 동양권의 소화성궤양 유병률에 큰 차이가 없는 점은 소화성궤양의 발병이 꼭 *H. pylori* 감염률과 일치하지 않고, 다른 유전적인 인자나 환경적인 인자가 궤양의 발병과 연관되어 있을 것으로 추정된다. 서양에서 non-*H. pylori*, non-NSAIDs 소화성궤양은 19~27% 정도로 보고되고 있다. 홍콩의 경우 1997~1998년의 4.2%에서 2000년의 18.8%로 4.5배 증가하였다고 보고되고 있다. 2005년 우리나라의 보고에서는 22.2%가 non-*H. pylori*, non-NSAIDs 소화성궤양으로 보고되었다. IPUD는 합병증을 잘 동반한다고 알려져 있으며, 국내의 한 보고에서도 원인미상의 위궤양환자는 16.7%의 출혈을 보여 IPUD는 향후 임상적으로 중요한 문제가 될 것으로 보인다.

3. 위궤양에서 위암으로의 진행

위궤양의 추적관찰 중 위암의 발생빈도는 보고자에 따라 0.8%에서 12.2%까지 매우 다양하게 보고되고 있으며 처음 진단 후 3년 이내에 2% 정도로 보고되고 있다. 이런 증례들의 상당수는 악성궤양을 양성궤양으로 오진했던 경우가 많고, 일반적으로 양성위궤양에서 위암으로 진행은 극히 드물다는 의견이 지배적이다. 본 교실에서도 997명의 위궤양환자에서 평균 51개월(31~70개월)의 경과관찰 중 궤양과 같은 병소에서 위암이 발견된 경우는 5예(0.5%; 조기위암 2예, 진행위암 3예)로 일반적인 위암의 발생률에 비해 크게 높지 않았다.

결론

위궤양은 발생초기에 원형이나 타원형으로 주위점막의 발적이나 부종을 동반하면서 명확히 구분되고 부드러운 모양을 보이나 병변의 위치와 치료과정에 따라 다양한 형태를 보인다. 위궤양은 경과에 따라 염증반응이 두드러진 활동기, 궤양의 크기가 감소하고 재생상피가 궤양저부를 덮는 치유과정기, 점막결손이 재생상피로 덮히면서 치유되는 반흔기로 구분된다. 궤양은 반흔기에 이르면 치유가 되었다고 판단하며 반흔의 종류에 따라 재발의 빈도가 차이를 보이며 궤양치유의 질을 판단하는 지표가 된다.

전 세계적으로 소화성궤양은 1970년대 이후 감소하기 시작하였고 궤양으로 인한 입원과 수술이 현저히 줄어들었다. 그러나 우수한 항궤양용제의 개발에도 불구하고 위궤양에는 큰 변화가 없는 것은 고령인구의 증가와 아스피린과 항염제 사용의 증가에 기인하며, 최근에는 원인미상의 소화성궤양 빈도가 증가추세에 있다.

우리나라에서는 1990년대 후반 이후에는 위궤양환자와 경제여건의 개선으로 전체적인 *H. pylori* 감염률은 감소하였으나 위궤양에서는 *H. pylori* 감염률이 상대적으로 높고 고령층의 증가로 인한 항염제의 사용빈도가 증가하면서 위궤양의 상대적인

빈도가 높아지는 경향이다. *H. pylori* 제균 후에도 재감염률이 높은 것은 소화성궤양이 꾸준히 발생하리라는 것을 시사하며, 위궤양 출혈의 빈도에 큰 차이를 보이지 않는 것은 항염제 사용 증가와 관련이 있을 것으로 추정된다. 우리나라에서 1990년대 이후 소화성궤양으로 인한 수술은 감소하였으나 입원에는 큰 변화가 없고, 출혈의 합병증을 잘 동반하는 원인미상의 소화성궤양이 22%까지 보고되고 있어 이에 대한 관심이 필요하다.

참고문헌

1. Sakita T, Fukutomi H. Endoscopic diagnosis. In: Yoshitoshi Y, ed. Ulcer of Stomach and Duodenum (Japanese). Tokyo: Nankodo, 1971:198-208.
2. 星原芳雄, 橋本光代, 奥田近夫 ほか. 通常視鏡研 および 擴大内視鏡 からみた 潰瘍瘢痕再生上皮の 形態おその變化. 消化器内視鏡 1993;5:45-51.
3. 星原芳雄, 橋本光代. 消化性潰瘍. 内視鏡. 南江堂, 東京, 1998: 27-35.
4. 구 철, 김기태, 문 범 등. 양성궤양으로 진단된 후 내시경검사로 경과관찰중 확인된 위압에 대한 검토. 대한소화기내시경학회지 1996;16:169-179.
5. Rosenstock SJ, Jorgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish country-a prospective cohort study. Gut 1995;36:819-824.
6. Lindell G, Celebioglu F, Von Holstein CS, Graffner H. On the natural history of peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1994;29: 979-982.
7. Bardhan KD, Royston C. Time, change and peptic ulcer disease in Rotherham, UK. Dig Liver Dis 2008;40:540-546.
8. Primates P, Goldacre MJ, Seagroatt V. Changing patterns in the epidemiology and hospital care of peptic ulcer. Int J Epidemiol 1994;23:1206-1217.
9. Raju GS, Bardhan KD, Royston C, Beresford J. The management of refractory gastric ulcer using H2-receptor antagonists. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:387-396.
10. Raju GS, Bardhan KD, Royston C, Beresford J. Giant gastric ulcer: its natural history and outcome in the H2RA era. Am J Gastroenterol 1999;94:3478-3486.
11. Bardhan KD. Is there any acid peptic disease that is refractory to proton pump inhibitors? Aliment Pharmacol Ther 1993; 7(suppl 1):13S-24S.
12. De Bernardin M, Bortolozzi E, Danieli F, et al. Usefulness of long-term follow-up of gastric ulcer: a case load contribution to the natural history of gastric ulcer in relation to treatment with H2-blockers. Chir Ital 1989;41:22-30.
13. 박두호. 한국인의 소화성궤양. 대한내과학회지 1998;55:437-445.
14. Chung IS. Peptic ulcer disease in Korea. The 5th International Digestive Disease Symposium 1999:3-25.
15. Kwon JH, Choi MG, Lee SW, et al. Trends of gastrointestinal diseases at a single institution in Korea over the two decades. Gut Liver 2009;4:252-258.
16. Jang HJ, Choi MH, Shin WG, et al. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea? A prospective multi-center study. Dig Dis Sci 2008;53:1527-1531.
17. Yim JY, Kim NY, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-340.
18. Lee SY, Park HS, Yu SK, et al. Decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection: a 9-year observational study. Hepatogastroenterology 2007;74:630-633.
19. 나현식, 홍수진, 윤호중 등. *Helicobacter pylori* 일차 및 이차 치료의 제균율 변화와 재감염률. 대한소화기학회지 2007;50: 170-175.
20. Ryu KH, Yi SY, Na YJ, et al. Reinfection rate and endoscopic changes after successful eradication of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2010;16:251-255.