

## *Helicobacter pylori* 제균치료로 위암을 예방할 수 있는가?

### (*Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China. JAMA 2004;291:187-194)

**요약:** *Helicobacter pylori* 감염이 위암과 연관되었다는 사실은 이미 알려졌지만 만성 감염자를 제균치료할 경우 위암이 예방되는지에 대해서는 입증된 바가 없다. 본 연구는 이에 대한 첫 prospective, randomized, placebo-controlled, population-based study의 결과로서 그 의의가 크다. 이 연구는 남성 10만 명당 153명으로 위암 사망률이 높은 중국 남부의 한 지방에서 2,423명의 건강한 성인들을 대상으로 시행되었다. 과거에 제균치료를 받은 적이 있거나 전신질환이 있는 경우에는 연구 대상에서 제외되었고, 10명의 의사가 상부위장관내시경검사를 하며 평균 7.5년간 추적 관찰하였다. *H. pylori* 감염 여부는 신속 요소분해효소검사와 조직학검사(hematoxylin-eosin stain, Warthin-Starry silver stain)에서 모두 양성인 경우로 국한하였다. 대상자 2,423명 중 육안적 병변이 있는 373명(15.4%)과 *H. pylori* 검사에서 음성이었던 420명(17.3%)은 연구 대상에서 제외되었다. 남은 1,630명을 무작위로 2주 치료군(omeprazole 20 mg, amoxicillin 750 mg, metronidazole 400 mg을 1일 2회 복용) 817명과 위약군 813명으로 분류하였고, 치료 6주 후에 요소호기검사를 하여 제균치료군 중에서 제균에 실패한 경우에는 4제요법(colloidal bismuth 240 mg, metronidazole 600 mg, clarithromycin 500 mg, omeprazole 20 mg을 1일 2회 복용)을 시행하였다. 이후 치료 6주 후에 요소호기검사를 한 뒤 제균 여부와 상관없이 6개월 후에 추적관찰을 하였고, 증상이 있는 경우에만 중간에 내시경검사를 시행하되 무증상인 경우에는 5년 후에 다시 내시경검사를 하여 조직검사를 시행하였다.

추적 기간 동안 18명에서 위암이 새로 발견되었는데, 제균치료를 받은 군(n=7)과 받지 않은 군(n=11)의 위암 발생률 간에 차이는 없었다(p=0.33). 위암이 발생한 18명 중에서 처음부터 위암의 전구 병변(위축성 변화, 장상피화생, 이형성증)이 있었던 경우는 12명이었고, 전구 병변이 없었던 경우는 6명이었다. 전구 병변이 없었던 환자 중 제균치료를 받은 군에서는 7.5년의 추적 기간 동안 위암이 발생하지 않아서 제균치료시 위암 발생률을 현저하게 낮춘 반면(p=0.02), 전구 병변이 있는 경우에는 제균치료가 위암 발생률에 영향을 미치지 않았다(p=0.67). 흡연(hazard ratio 6.2, p<0.001)과 고령(hazard ratio 1.10, p<0.001)은 위암 발생의

독립적인 위험 요인이었다.

결론적으로 *H. pylori* 제균치료를 해도 위암의 발생은 줄어들지 않았다. 그러나 전구 병변 유무로 나누어 분석했을 경우, 전구 병변이 없는 환자가 제균치료를 받았을 때 위암의 발생률이 낮아서 향후 전구 병변 유무에 따른 연구가 필요하다라는 것을 시사한다.

**해설:** *H. pylori*를 항생제로 제균치료함으로써 위암을 예방할 수만 있다면 이보다 더 경제적이고 획기적인 암 예방책은 없다. 그러나 *H. pylori*가 위암의 원인 인자인 type 1 carcinogen으로 언급된 지 10년이 지난 지금에도 위암 예방책으로서의 *H. pylori* 제균치료에 대한 자료는 불충분하다. European consensus conference에서는 *H. pylori* 감염자 중 암의 전구 병변이 있거나 위암의 과거력이나 가족력이 있는 경우에만 제균치료를 권할 바 있다.<sup>1</sup> 이에 반해 Canadian consensus에서는 감염자 모두를 치료해야 한다고 하여,<sup>2</sup> 아직까지도 통일된 지침이 없이 의사 개개인마다 제균치료의 적응증이 다르다고 해도 과언이 아니다. 국내에서는 대한 *H. pylori* 연구회에서 한국인에서의 치료 대상에 대해서 발표한 바 있다.<sup>3</sup> 여기서는 특별한 병력 없이 제균치료를 원하는 사람은 현재의 위치를 설명하고 설득하여 치료 대상에서 제외시키자는 데 합의하였다. 그리고 위암의 가족력이 있는 경우, 비록 가족 내 위암 발생 위험률의 증가가 *H. pylori* 감염 때문이라는 증거가 없으며 *H. pylori*의 박멸이 위암의 발생을 감소시킨다는 결정적 증거가 없는 실정이지만, 강력히 치료를 원하는 경우에는 치료할 수밖에 없다고 결론지었다.

조기 위암의 위점막절제술 후에 *H. pylori* 제균치료를 시행하면 또 다른 위암의 발생을 줄일 수 있을 가능성이 제시된 바 있으나,<sup>4</sup> 위암의 과거력이 없는 *H. pylori* 감염자가 제균치료를 받을 경우 위암의 발생률이 낮아진다고 입증된 바는 없다. Correa 등은 제균치료 및 ascorbic acid,  $\beta$ -carotene 등의 항산화제 투여는 위축성 위염과 장상피화생을 낮춘다고 보고했으나 15~30%로 매우 낮았으며,<sup>5</sup> 장상피화생이 제균치료 후에 사라진다고 하더라도 분자생물학적 측면에서 이미 암성 변화가 온 상태(APC 유전자 변이, telomere 감소, met 종양유전자의 재배열, 증가된 cripto 발

현, k-ras 유전자 발현 등)가 과연 제균치료만으로 정상화될 수 있을 것인지에 대해서는 아직 의문점이 남아 있다. 여기서 Wright 등이 제안한 point of no return을 참고할 수 있는데, 분자생물학 변화가 와서 장상피화생 단계에 도달한 이후에도 제균치료가 도움이 된다는 것이다.<sup>6</sup> 그러나 여전히 증거는 불충분하므로, 향후 제균치료와 전구 병변에 대한 장기 추적관찰에 대한 연구가 필요하다.

이 연구에서 몇 가지 흥미로운 사실을 발견할 수 있다. 정상 위점막은 매우 느린 과정(위축성 위염, 장상피화생, 이형성증)을 거쳐서 암으로 변하는데,<sup>7</sup> 이 연구에서는 정상 점막이 7.5년 안에도 암으로 변하는 증례들이 있었다. 또 다른 흥미로운 사실은 위약군의 8%에서 아무런 제균치료도 없이 7.5년의 추적 기간 동안 *H. pylori* 균이 사라졌다는 것이다. 이에 대해서는 몇 가지 추측을 해 볼 수 있는데, 다른 이유로 항생제를 복용하는 과정에서 함께 제균치료가 되었거나 초기 검사가 위양성이었을 가능성이 있다. 또한 나이가 들면서 위축성 위염이나 장상피화생이 진행되면서 균이 사라졌을 가능성도 배제할 수 없다.<sup>8</sup> 마지막으로 흥미로운 사실은 이 연구에서 음식물과의 연관성을 살펴본 결과, 위암과 직접적으로 연관성이 있거나 위암 예방에 확실히 도움이 될 만한 음식물이 없었다는 것이다. 녹차가 위암 예방에 도움이 되지 않는다는 결과는 기존의 보고와도 일치한다.<sup>9</sup>

이 연구의 한계점은 첫째, 이차 제균치료군이 임상적으로 적절한 조치인 이차 제균치료와 추적 요소호기검사를 받게 되면서 더 이상 이중맹검 연구가 진행될 수 없었다는 점이다. 둘째, 본 연구에서는 위암 중 장형과 미만형 중 어느 쪽에서 제균치료가 예방에 더 도움을 주는지를 밝히지 못했다는 점이다. 셋째, 추적 기간이 더 길었다면 제균치료군에서 보다 낮은 위암 발생률을 발견했을지도 모르는데, 추적관찰 기간이 충분하지 않았다는 점이다. 이 밖에도 이 연구의 의문점으로 남는 것은 위약군만을 고려할 때, 전구 병변이 있는 군과 없는 군간의 위암 발생률의 차이가 작다는 것이다(1.7% vs 1.2%).

이 연구에서 제균치료군의 위암 발생률이 0.86%, 위약군의 위암 발생률이 1.35%로 비록 통계학적으로 유의한 차이는 없었지만( $p=0.33$ ), 제균치료군에서는 위암 발생률이 37%나 감소했다는 사실에 주목할 필요가 있다. 향후 이 연

구 대상군을 보다 장기간 추적관찰을 한다면 제균치료가 위암 예방에 미치는 영향을 보다 정확하게 규명하는 데 도움이 될 것이다. 또한 현재 진행 중인 비슷한 연구의 결과가 나오기를 기다려 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

(정리: 성균관대 내과학교실 이선영 · 이준행)

## 참고문헌

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
2. Hunt R, Thomson AB. Canadian *Helicobacter pylori* consensus conference. *Can J Gastroenterol* 1998;12:31-41.
3. Korean *Helicobacter pylori* study group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-289.
4. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642.
5. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-1888.
6. Wright NA. Gastric carcinogenesis: when is the point of no return? In: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori: basis mechanisms to clinical cure*. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers, 1998:325-335.
7. Correa P, Cuello C, Duque E, et al. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:1027-1035.
8. Fontham ETH, Ruiz B, Perez A, Hunter F, Correa P. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1094-1101.
9. Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med* 2001;344:632-636.

