



2021-08

발송일: 2021년 8월 17일

## 위암과 마이크로바이옴

위암은 전세계적으로 다섯 번째 흔한 암이고 전체 암 사망률 3위를 차지한다. 특히 우리나라에서는 위암 발생률이 전체 암중 1위이며 이는 음주, 흡연, 염분 과다섭취 등 환경적인 요인과 함께 헬리코박터파일로리 감염을 그 원인으로 꼽을 수 있다.<sup>1</sup> 헬리코박터 감염에 의한 위염이 위암의 주요 원인으로 규명이 되었고 90% 이상의 non-cardia 타입의 위암이 헬리코박터와 관련이 있는 것으로 확인되었다.<sup>2</sup> 지속적인 헬리코박터 감염에 의해 만성 위축성 위염을 유발하고 이후 장상피화생으로 진행하며 전암성 병변으로 발전한다. 헬리코박터 제균 치료가 위 점막의 병리학적 변화를 예방하는데 효과가 있다고 밝혀졌다. 하지만 적절한 제균 치료 후에도 위축성 위염과 장상피화생으로 진행되는 환자들

이 있다. 헬리코박터에 감염된 환자 중 3% 미만의 환자들에게서 위암이 발생하고 만성 위염 환자 중 20%는 헬리코박터에 감염되지 않은 것으로 보고되었다.<sup>3</sup> 또한, 헬리코박터 감염율은 높지만 위암 발생률은 낮은 경우도 있어 헬리코박터 감염 외에 위암의 발생에 영향을 주는 원인이 있을 것으로 생각된다.<sup>2</sup> 최근 우리 몸의 다양한 마이크로바이옴이 여러 질환과 관련이 있다는 보고가 나오면서 위암에서도 위의 마이크로바이옴이 영향을 미칠 것이라는 가설하에 많은 연구들이 나오고 있다.

헬리코박터 균은 요소를 분해하는 요소분해효소를 가지고 있어 위산을 중화해 위 안에서 생존하는데 요소분해효소가 염증 반응을 유발해 위산 분비를 억제한다. 이때 같이 생성되는 암모니아가 다른 박테리아 생존에 도움을 준다. 헬리코박터 감염으로 인해 발생한 급성 위염 단계에서는 염증 반응으로 인해 다른 미생물의 생존에 불리하지만 지속적인 감염으로 위축성 위염으로 진행을 하면 위 산 분비가 감소되고 미생물의 다양성이 다시 증가한다고 보고되었다. 또한 위축성 위염 및 장상피화생이 진행을 하면서 헬리코박터 균은 자연 퇴화를 하게 되고 헬리코박터 외 요소분해효소-생성 균주가 자리잡게 된다. 이 전 연구결과들을 통해 질산염이 위암의 유발 원인으로 밝혀진 바 있는데 앞서 언급한

요소분해효소-생성 균주들이 헬리코박터보다 더 높은 농도의 질산염을 생성한다고 보고되었다. 따라서 헬리코박터 감염으로 인해 위축성 위염과 장상피화생이 발생하였을 때 헬리코박터 외 다른 요소분해효소-생성 균주들이 위암화 과정에 관여한다고 생각해볼 수 있다.<sup>4</sup>

일부 연구결과 위염 환자에 비해 위암 환자에서 미생물 다양성이 증가한다고 보고가 된 반면,<sup>5</sup> 장상피화생과 위암이 있는 환자에서 위염 환자의 위 점막과 비교해 미생물 다양성이 감소한다고 보고가 되었다.<sup>6</sup> 연구 결과들이 상이한 결과를 보이는데 이는 헬리코박터 감염의 단계, 제균치료 유무, 위축성 위염, 장상피화생 유무 등에 따라 미생물 다양성에 변화가 생길 수 있기 때문이다.

위 점막의 상태 및 헬리코박터 감염 유무에 따라 미생물의 조성도 달라지게 된다. 한 연구 결과에 따르면 헬리코박터 감염과 무관하게 위암 환자의 위 점막에는 *Carnobacterium*, *Glutamicibacter*, *Paeniglutamicibacter*, *Fusobacterium*, *Parvimonas* 가 우세하게 관찰되었다.<sup>7</sup> 이 중 *Fusobacterium*은 구강 내 상재균으로 TLR4와 autophagy를 통해 염증을 유발하는데 TLR4, autophagy가 위암의 발생에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한, *Fusobacteria*는 대장암 발생의 초기단계에 관여하는 것으로 밝혀져 위암 및 다른 암의 발생과의 연관성이 있을 것으로 생각된다.<sup>8</sup>

헬리코박터 균에 의해 위축성 위염이 발생하고 장상피화생으로 진행하면서 염증, 위산 분비의변화 등에 의해 미생물 다양성의 변화가 발생하게 된다. 미생물 다양성 변화의 원인 및 위암과의 관계를 밝히기 위한 여러 연구들이 진행되었지만 서로 상반되는 결과들이 도출되어 결론을 내리기가 어렵다. 미생물 다양성을 분석할 때 위염의 유무, 헬리코박터 감염, 위암화 단계 등 여러가지 요인을 고려해야 하며, 지역이나 환경에 따라 다양하게 나타날 수 있어 각 지역마다의 자료도 중요하다. 국내의 위내 마이크로바이옴 연구 자료들이 많아져야 할 것으로 보이며, 이를 위해 마이크로바이옴과 위암의 발생에 대한 지속적인 추가 연구가 필요하다.

## 참고문헌

1. Ko K-P. Epidemiology of gastric cancer in Korea. JKMS. 2019;62(8).
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol 2019;14(1):26-38.
3. Sung JJ, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after Helicobacter pylori eradication. GUT. 2020;69(9):1572-1580.
4. Shin CM. Alterations of Gastric Microbiota with Mucosal Atrophy and Intestinal Metaplasia. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2020;20(3):187-195
5. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. Helicobacter. 2014;19(6):407-416.
6. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres JJSr. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. Sci Rep. 2014;4:4202
7. Gantuya B, El Serag HB, Matsumoto T, et al. Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(8):770-780.
8. Castaño-Rodríguez N, Goh K-L, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NOJSr. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. Sci Rep. 2017;7(1):1-9.

(최혁순, 고려의대 소화기내과)