

## 소아에서 만성 반복성 복통(Recurrent Abdominal Pain)과 *Helicobacter pylori* 감염과의 연관성에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

나 소 영 · 서 정 기

### ***Helicobacter pylori* Infection in Children with Recurrent Abdominal Pain**

So Young Na, M.D. and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the relationship between *H. pylori* infection and recurrent abdominal pain (RAP) in children and to evaluate the effects of eradication therapy on RAP.

**Methods:** From January 1998 to January 2005, 166 children with RAP (61 male, 105 female) aged 10.0±3.3 years were included. Upper gastrointestinal endoscopies were performed for all the patients. All *H. pylori* infected children (n=70) received the eradication therapy and were divided into two groups: Group Ia (n=52); eradicated, Group Ib (n=18); non-eradicated. *H. pylori*-negative children (n=96) were divided into three groups according to the medication: Group IIa (n=67); no medication, Group IIb (n=13); acid-suppressant, Group IIc (n=16); both acid-suppressant and antibiotics. Questionnaire for symptoms were asked at the first, 6th, 12th, 24th, and 36th months following the treatment (grade 0; completely resolved, grade 1; definitely improved, but there are occasional episodes of mild abdominal pain, grade 2; no change in the frequency and intensity of abdominal pain).

**Results:** In about 90% of *H. pylori* positive children, RAP improved in the both *H. pylori*-eradicated and non-eradicated children in a follow-up survey. In about 75% of *H. pylori*-negative children, RAP also improved among in the three groups of patients regardless of medication.

**Conclusion:** These results suggest that there was no correlations between improvement of RAP and eradication of *H. pylori*, and between improvement of RAP and medication. Consequently the reassurance that the children with RAP have no serious organic cause was important to improvement of RAP. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 8: 1~11)

**Key Words:** Recurrent abdominal pain, *Helicobacter pylori*, Eradication therapy, Children

접수 : 2005년 2월 2일, 승인 : 2005년 3월 17일

책임저자 : 서정기, 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-2072-3627, Fax: 02-743-3455, E-mail: jkseo@plaza.snu.ac.kr

## 서 론

반복성 복통(Recurrent abdominal pain)은 5~14세 연령의 소아의 약 10~15%에서 볼 수 있는 비교적 흔한 증상으로<sup>1-3)</sup>, Apley의 정의에 의하면 4~16세 사이의 소아들에게 일상생활에 지장을 주는 심한 복통이 최소 3개월 이상의 기간 동안 3회 이상 반복되는 경우가 해당된다<sup>1)</sup>.

반복성 복통의 원인은 90% 정도에서 기능적인 것으로 알려져 있으며, 소화성 궤양 등 기질적 질환은 5%에 불과한 것으로 보고되어 왔다.

최근 성인 환자에서 비궤양성 소화불량증(nonulcer dyspepsia)과 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염과의 관계에 관한 연구가 활발히 진행 중인데<sup>4,5)</sup> 비궤양성 소화불량증은 기질적 병변이 발견되지 않은, 원인이 불분명한 성인에서 비교적 흔히 보는 기능적 장애로서 소아에서 보는 만성 반복성 복통과 유사한 점이 많다.

소아에서 내시경 시술이 광범위하게 이용되면서 소아의 반복성 복통의 원인 중 하나로 *H. pylori*의 역할에 대한 연구가 이루어지고 있으나, 아직까지 명확한 상관관계가 밝혀져 있지 않으며<sup>1-3,6)</sup>, 반복성 복통으로 내원하여 *H. pylori* 감염이 확인된 소아 환자에서 제균요법이 반드시 필요한지에 대해서 아직 명확한 결론이 내려져 있지 않은 상태이다.

이에 저자들은 반복성 복통증과 *H. pylori* 감염의 연관성을 확인하고, 제균 요법이 반복성 복통증의 경과에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1998년 1월부터 2005년 1월까지 반복성 복통으로 서울대학교 어린이병원에 내원하여 혈액검사, 소변 및 대변검사, 방사선학적 검사를 비롯한 여러 선별 검사에서 반복성 복통의 기질적 원인이 없는 것이 확인된 후 상부 위장관 내시경검사를 받았던 환자들 중 추적관찰이 가능하였던 166명을 대상으로 하였다. 단, 소화성 궤양 환자와 역류성 식도염 환자는

제외하였다.

이들에게 상부 위장관 내시경검사를 시행하여 위 전정부와 위 체부에서 조직을 채취하여 신속 요소분해효소 검사(rapid urease test), 병리 조직 검사, 배양 검사를 시행하였고, 신속 요소분해효소 검사와 병리 조직 검사에서 모두 양성이거나 배양검사가 양성인 경우 *H. pylori* 감염으로 판정하였고 세 가지 검사에서 모두 음성인 경우 *H. pylori* 비감염으로 판정하였다.

*H. pylori* 감염 환자 70명 모두에게 omeprazole (20 mg/d), amoxicillin (25 mg/kg/d), clarithromycin (15 mg/kg/d), metronidazole (10 mg/kg/d), Tripotassium dicitrato bismuth (20 mg/kg/d) 중 3제 제균요법 (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin or amoxicillin, metronidazole, bismuth)이나 4제 제균요법(omeprazole, amoxicillin, metronidazole, bismuth or omeprazole, amoxicillin, clarithromycin, bismuth)을 1주간 투여하였고, 치료 종료 4주 후에 요소 호기 검사를 시행하여 제균 여부를 확인하였다. 초회 치료에 실패한 경우 4제 제균요법(omeprazole, amoxicillin, metronidazole, bismuth)을 2주간 추가 시행하였다. 제균요법 후 제균에 성공한 군(Group Ia) 52명과 제균에 실패한 군(Group Ib) 18명에서의 복통의 경과를 관찰하였다.

대조군인 *H. pylori* 비감염 환자 96명에서는 약제를 전혀 투여하지 않은 군(Group IIa) 67명, 위산 억제제(ranitidine)를 투여한 군(Group IIb) 13명, 그리고 위산 억제제와 항생제(omeprazole, amoxicillin, clarithromycin)를 함께 투여한 군(Group IIc) 16명으로 나누어 복통의 경과를 관찰하였다.

의무기록지 검토와 전화 인터뷰를 시행하여 1개월, 6개월, 1년, 2년, 3년 시점에서 복통의 경과를 판정하였으며, 복통이 완전히 또는 거의 완전히 소실된 경우를 grade 0, 복통이 현저히 호전되었으나 간혹 복통을 호소하는 경우를 grade I, 그리고 복통의 정도와 빈도에 변화가 전혀 없는 경우를 grade II로 정하였다.

모든 자료의 통계분석은 SPSS 프로그램(version 11.5)을 사용하여 Student t-test, Chi-Square test, Fish-

er's exact test를 하였으며  $p < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

**결 과**

**1. 전체 대상 환자의 임상적 특성**

전체 166명 환자의 연령은 3세부터 18세까지이며 (평균 10.0±3.3세), 남녀비는 1 : 1.72로 여아가 많았고, 내원 전까지의 복통의 지속기간은 평균 18.2±19.3개월이었다. 이들의 평균 추적 관찰기간은 3.0±2.6년이었다. 84명(50%)의 환자에서 심와부 복통을 호소하였고 35명(21%)의 환자에서 배꼽 주위의 복통을 호소하였으며, 26명(16%)의 환자에서 야간의 각성 복통을 호소하였다. 76명(46%)의 환자에서 복통 외의 동반증상을 보였는데 두통(10%), 구토(8%) 등이었다.

**2. *H. pylori* 감염군과 비감염군의 임상적 특성**

*H. pylori* 감염군은 70명(42.2%), 비감염군은 96명(57.8%)이었으며 환아들의 연령은 각각 10.1±3.8세, 9.8±3.0세였다. 두 군 모두에서 남아보다 여아가 더

많았지만 유의한 차이는 없었다. 증상 발생시의 연령, 치료시작 연령, 증상의 특성, 내원 전까지의 증상의 지속기간, 추적 관찰기간 등에 있어서 두 군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

**3. 상부 위장관 내시경 소견 및 조직학적 소견**

전체 환자 166명 중 71명(42.9%)에서 내시경상 위 또는 십이지장 점막의 병변을 보였고, 이 중 가장 흔한 소견은 전정부에 다수의 소결절을 보이는 위염(micronodular gastritis)으로 *H. pylori* 감염군의 74.3%에서 상기 소견을 관찰할 수 있었다(Table 2).

*H. pylori* 감염군과 비감염군으로 나누어 내시경 검사 소견을 비교해 보았을 때 *H. pylori* 감염군에서 비감염군에 비해 결절성 위염(74.3% vs 6.3%,  $p < 0.001$ )이나 결절성 십이지장염(18.6% vs 3.1%,  $p = 0.001$ )의 빈도가 유의하게 높았다. 한편 *H. pylori* 비감염군의 경우 대다수(83.3%)에서 정상 내시경 소견을 보여 *H. pylori* 감염군에서의 빈도(21.4%)에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ).

병리 조직 검사 결과를 보면 전체 166명 환자 중 대다수인 153명(92.2%)에서 조직학적 이상소견을

**Table 1.** Characteristics and Symptoms of 166 Children with RAP with Respect to *H. pylori* Infection

Characteristics	<i>H. pylori</i> positive n (%)	<i>H. pylori</i> negative n (%)	<i>p</i>
Number (%)	70 (42.2)	96 (57.8)	
Age of onset (yr)	8.4±3.8	8.3±3.2	NS*
Age of treatment (yr)	10.1±3.8	9.8±3.0	NS
Sex (M/F)	22/48	39/57	NS
Pain			
Epigastric	33 (47.1)	51 (53.1)	NS
Periumbilical	14 (20.0)	21 (21.9)	NS
Nocturnal pain	12 (17.1)	14 (14.6)	NS
Associated symptoms	34 (48.6)	42 (43.8)	NS
Vomiting	6 (8.57)	8 (8.33)	NS
Headache	7 (10.0)	11 (11.5)	NS
Duration of RAP prior to visit (mo)	19.5±20.5	17.5±18.6	NS
Total follow-up duration (yr)	3.02±2.25	2.97±2.78	NS

\*NS: statistically non-significant.

**Table 2.** Endoscopic and Histological Findings in 166 Children with RAP with Respect to *H. pylori* Infection

	<i>H. pylori</i> positive (n=70)	<i>H. pylori</i> negative (n=96)	<i>p</i>
Endoscopic findings			
Normal findings	15 (21.4%)	80 (83.3%)	<0.001
Abnormal			
Nodular gastritis	52 (74.3%)	6 (6.3%)	<0.001
Nodular duodenitis	13 (18.6%)	3 (3.1%)	0.001
Histologic findings			
Normal histology	0 (0%)	2 (2.1%)	
Mild chronic gastritis	9 (12.9%)	81 (86.2%)	<0.001
Moderate chronic gastritis	50 (71.4%)	12 (12.8%)	<0.001
Severe chronic gastritis	11 (15.7%)	1 (1.1%)	<0.001

**Table 3.** Clinical Course of Recurrent Abdominal Pain

	<i>H. pylori</i> positive			<i>H. pylori</i> negative			<i>p</i>
	Total No.	Gr 0+Gr I		Total No.	Gr 0+Gr I		
		n	%		n	%	
at 1 month	70	45+18	90.0	91	36+32	74.7	0.014
at 6 months	53	36+12	90.6	78	39+20	75.6	0.001
at 1 year	41	29+7	87.8	65	39+20	78.4	NS*
at 2 years	27	21+4	92.6	38	24+5	76.3	NS
at 3 years	18	14+3	94.4	5	4+1	100	NS

\*NS: statistically non-significant.

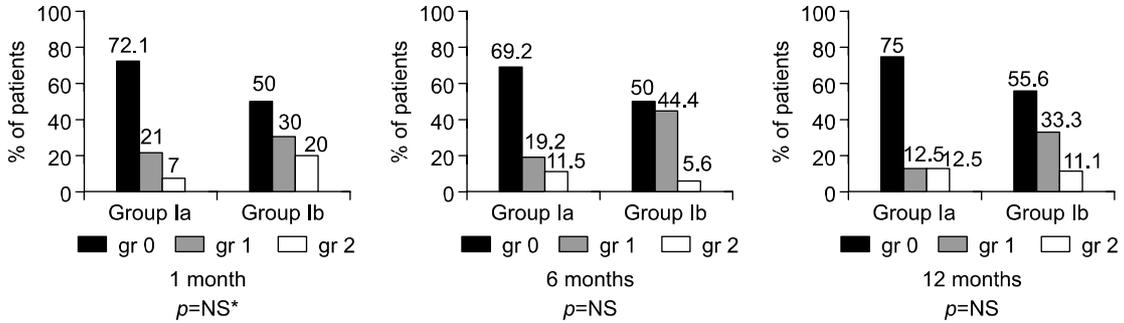
보였고, 특히 *H. pylori* 감염군은 모든 환자에서 조직학적 이상소견을 보였다.

한편 만성 위염의 중증도를 비교해 보았을 때, 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 즉, *H. pylori* 감염군에서 비감염군에 비해 중등도 만성 위염(71.4% vs 12.8%,  $p < 0.001$ )과 중증 만성 위염(15.7% vs 1.1%,  $p < 0.001$ )의 빈도가 유의하게 더 높았다. 반면에 *H. pylori* 비감염군의 경우 대다수(86.2%)가 경증 만성 위염을 보였으며 *H. pylori* 감염군에서의 빈도(12.9%)보다 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ).

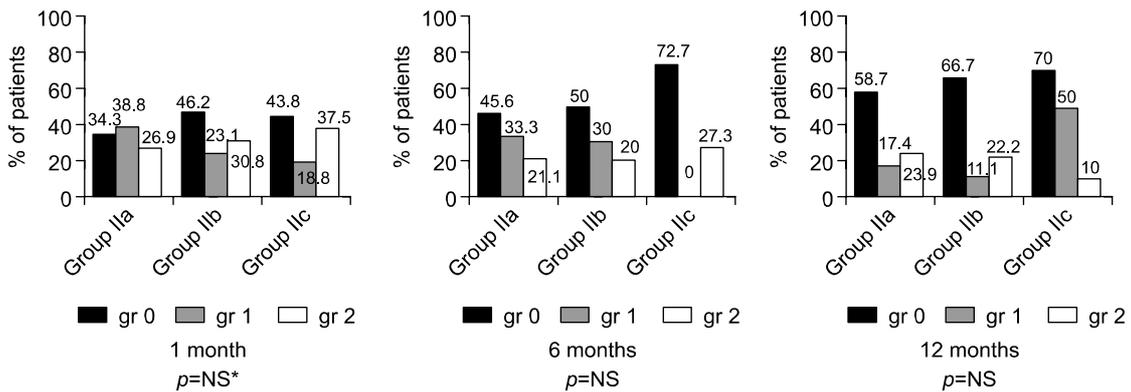
#### 4. 반복성 복통의 임상경과

먼저 복통이 호전된 경우(Grade 0+Grade I)와 전혀 변화가 없는 경우(Grade II)로만 나누어 *H. pylori* 감염군과 비감염군에서 그 빈도를 비교해 본 결과 *H. pylori* 감염군에서 비감염군에 비해 호전되는 빈도가 치료 종료 1개월째(90.0% vs 74.7%,  $p=0.014$ )와 6개월째(90.6% vs 75.6%,  $p=0.001$ )에는 유의하게 높았지만, 1년째 이후에는 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

다음으로는 *H. pylori* 감염군을 체균여부에 따라 두 subgroup으로 나누고, 비감염군에서는 치료법에



**Fig. 1.** Clinical course of recurrent abdominal pain in *H. pylori*-positive children according to the success of eradication (Group Ia: eradication success, Group Ib: eradication failure, grade 0: completely resolved, grade 1: definitely improved, but there are occasional episodes of mild abdominal pain, grade 2: no change in the frequency and intensity). \*NS: statistically non-significant.



**Fig. 2.** Clinical course of recurrent abdominal pain in *H. pylori*-negative children according to the medication (Group IIa: no medication, Group IIb: acid-suppressive drug, Group IIc: both acid-suppressive drug and antibiotics, grade 0: completely resolved, grade 1: definitely improved, but there are occasional episodes of mild abdominal pain, grade 2: no change in the frequency and intensity of abdominal pain). \*NS: statistically non-significant.

따라 세 subgroup으로 나누어, 각 subgroup간의 복통의 임상경과를 비교해보았다(Fig. 1, Fig. 2).

*H. pylori* 감염 환자 70명에서 1개월 동안 복통의 경과를 관찰하였을 때, 제균 성공한 군(Group Ia)은 grade 0 69.2%, grade I 19.2%, grade II 11.5%였고 제균 실패한 군(Group Ib)은 grade 0 50%, grade I 44.4%, grade II 5.6%로 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.103$ ). 6개월 동안 복통의 경과를 관찰하였을 때, Group Ia는 grade 0 72.1%, grade I 21.0%, grade II 7.0%였고 Group Ib는 grade 0 50.0%,

grade I 30.0%, grade II 20.0%로 마찬가지로 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.311$ ). 1년 경과관찰 시에도 Group Ia는 grade 0 75.0%, grade I 12.5%, grade II 12.5%였고 Group Ib는 grade 0 55.6%, grade I 33.3%, grade II 11.1%로 역시 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.338$ ).

또한 *H. pylori* 비감염 환자 96명에서 1개월간 복통의 경과를 관찰하였을 때, 약제를 전혀 투여하지 않은 군(Group IIa)은 grade 0 34.3%, grade I 38.8%, grade II 26.9%, 위산 억제제를 투여한 군(Group IIb)

은 grade 0 46.2%, grade I 23.1%, grade II 30.8%, 그리고 위산 억제제와 항생제를 함께 투여한 군(Group IIc)은 grade 0 43.8%, grade I 18.8%, grade II 37.5%로 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.533$ ). 6개월간 복통의 경과를 관찰하였을 때, Group IIa는 grade 0 45.6%, grade I 33.3%, grade II 21.1%, Group IIb는 grade 0 50.0%, grade I 30.0%, grade II 20.0%, Group IIc는 grade 0 72.7%, grade I 0%, grade II 27.3%로 마찬가지로 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.269$ ). 1년 경과관찰 시에도 Group IIa는 grade 0 58.7%, grade I 17.4%, grade II 23.9%, Group IIb는 grade 0 66.7%, grade I 11.1%, grade II 22.2%, Group IIc는 grade 0 70%, grade I 20%, grade II 10%로 마찬가지로 복통의 경과를 세 군에서 유의한 차이는 없었다( $p=0.879$ ).

## 고 찰

반복성 복통(Recurrent abdominal pain)은 일상생활에 지장을 주는 심한 복통이 최소 3개월 이상의 기간 동안 3회 이상 반복되는 경우가 해당되며<sup>1)</sup> 학동기 소아의 약 10~15%에서 볼 수 있는 비교적 흔한 증상이다<sup>1~3)</sup>. 5세 이하에서는 드물며 가장 흔한 소아 연령은 10세에서 12세 사이라고 알려져 있는데<sup>7)</sup> 본 연구에서도 5세 이하의 166명 중 13명(7.8%)으로 적었으며 평균연령은 10.0세였다.

반복성 복통의 원인은 90% 이상에서 기능적인 것으로 알려져 있으며, 소화성 궤양, 식도염, 만성 염증성 질환 등 위장관 질환이나 요로감염증, 수신증 등 비노기질환 또는 기타 만성질환 등 기질적 질환은 5~10%에 불과한 것으로 보고되어 왔다<sup>8,9)</sup>.

기질적 병변이 발견되지 않는 기능성 복통의 병리 기전은 현재까지도 확실히 알려져 있지 않으나 위장관 운동장애(altered gastrointestinal motility)와 위장관 과민증(visceral hypersensitivity)의 상호 작용이 가장 중요한 병리 기전으로 이해되고 있다<sup>10,11)</sup>.

또 자율신경 기능 장애(autonomic dysfunction)가 위장관 운동 장애의 원인으로 생각되기도 하며<sup>12)</sup> 임상적으로 만성 복통 환자에서 두통, 창백, 어지러움,

오심 등의 자율 신경계 증상이 동반되는 것을 볼 수 있다<sup>13)</sup>. 본 연구에서도 전체 환자의 10.8%에서 두통을 동반하였다.

한편 최근에는 기질적인 병변이 없는 기능적 장애라고 생각되었던 반복성 복통 환자에서 위염, 십이지장염 등 위장관 점막에서 경도의 조직학적 염증변화가 자주 관찰된다는 문헌들<sup>14~16)</sup>이 있어 경도의 염증으로 인해 이차적인 위장관 운동 장애나 위장관 과민증을 유발할 수 있다는 추측이 제기되고 있다. 즉 염증세포들에 의해 분비되는 여러 염증매개물이나 cytokine 등에 의해 장의 신경계가 영향을 받아 운동이상을 일으키면 통증이 유발될 가능성이 있다는 것이다. Roma 등<sup>8)</sup>에 의하면 반복성 복통 환자 396명 중 다수(85.4%)에서 식도나 위, 십이지장 점막의 조직학적 염증이 발견되었고 *H. pylori* 감염군과 비감염군으로 나뉘었을 때에는 각각 100%, 79.5%였다고 보고하였다. 가장 흔한 조직학적 점막 병변으로는 *H. pylori* 감염군에서는 위염(98.2%)으로 *H. pylori* 비감염군에서의 위염의 빈도인 19.2%와 유의한 차이를 보였으며, *H. pylori* 감염률은 28.5%였고 두 군 사이에 증상의 빈도나 특성에는 차이가 없었다고 보고하였다. 또 Frank 등<sup>17)</sup>은 반복성 복통 환자 73명 중 44명(60%)에서 위장관 점막의 조직학적 염증이 발견되었고 *H. pylori* 감염군과 비감염군으로 나누면 각각 100%, 34%로 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. 국내의 서 등<sup>18)</sup>의 보고에 의하면 반복성 복통 환자 109명 중 95명(87.1%)에서 상부 위장관 점막의 조직학적 염증이 발견되었고, *H. pylori* 감염군과 비감염군으로 나누면 각각 100%, 84%로 *H. pylori* 감염군에서 유의하게 높았으며 *H. pylori* 감염군 환자 모두에게서 조직학적 이상소견이 발견되었다.

본 연구에서는 먼저 *H. pylori* 감염 유무에 따른 반복성 복통 환자들의 임상양상의 차이를 알아보기 위해 *H. pylori* 감염군과 비감염군의 임상양상을 비교하였는데, 대상 환자의 특성 및 증상, 증상이 시작될 당시의 연령, 증상의 지속기간, 추적 관찰기간 등에 있어서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다.

그러나 상부 위장관 내시경 소견 결과에서 *H. py-*

*lori* 감염군에서 결절성 위염( $p < 0.001$ )이나 결절성 십이지장염( $p = 0.001$ )의 빈도가 유의하게 높았고, *H. pylori* 비감염군의 경우 정상 내시경 소견을 보인 빈도가 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ).

병리 조직검사 결과를 볼 때 만성 반복성 복통 환자 166명 중 대다수인 153명(92.2%)에서 조직학적 이상소견을 보였고 *H. pylori* 감염군 환자 모두에게서 조직학적 이상소견이 발견되어 서 등<sup>17)</sup>의 보고와 유사하였다. 또 만성 위염의 중증도를 비교해 보았을 때 *H. pylori* 감염군에서는 중등도 만성 위염( $p < 0.001$ )과 중증 만성 위염( $p = 0.004$ )의 빈도가 유의하게 더 높았고, 반대로 *H. pylori* 비감염군의 경우 경중 만성 위염의 빈도가 유의하게 더 높았다( $p < 0.001$ ).

한편 *H. pylori* 제균 치료 후 증상의 호전 여부에 대해서 상반되는 논문들이 보고되고 있다. 즉 Aliye 등<sup>19)</sup>은 반복성 복통으로 내원하여 내시경적 조직검사를 통해 *H. pylori* 위염으로 진단 받은 16명의 환자에서 제균요법 후 5명에서 제균 성공을 확인하였고, 전체 환자를 대상으로 조사한 증상 총점이 치료 전  $12.6 \pm 0.9$ 점에서 치료 후 4주째  $2.1 \pm 0.5$ 점으로 유의하게 감소하였고 평균  $9.7 \pm 1.4$ 개월의 추적 관찰기간(2~24개월)내에도  $2.9 \pm 0.7$ 점으로 낮게 유지되었다고 보고하였는데, 이 논문의 경우 제균 성공군과 제균 실패군으로 나누어서 분석한 결과는 아니며 대상 환아수가 적다는 단점이 있다. Frank 등<sup>17)</sup>은 반복성 복통 환자 73명 중 *H. pylori* 양성인 29명에서 모두 조직학적으로 만성 위염이 있었고 요소호기 검사로 평가한 결과 제균에 모두 성공하였으며 치료 4~6주 후 추적관찰에서 19명 중 15명(79%)에서 증상이 소실되었다고 보고하였으나, *H. pylori* 음성이어서 제균치료를 하지 않았던 대조군 44명에 대해서는 복통의 경과에 대해 추적 관찰하지 않아 상기 결과가 유의한 것인지 알기 어렵다는 단점이 있다. Das 등<sup>20)</sup>은 반복성 복통 환자 65명에서 내시경적 조직검사를 통해 *H. pylori* 양성 환자(50명) 및 음성환자(15명) 모두에게 제균치료를 하였고 6개월 후에 전체 중 83%의 환자에서 복통이 완전히 소실되었다고 하였다. Ozen 등<sup>21)</sup>도 *H. pylori* 양성인 반복

성 복통 환자 45명에게 제균치료를 하였고, 4주 후에 증상 소실 여부를 분석한 결과 제균에 성공한 환아 23명 중 20명(87%)에서 증상이 소실된 반면 제균에 실패한 환아 22명 중 9명(41%)에서만 증상이 소실되어 두 군 간에 유의한 차이를 보였다며 제균치료가 증상의 호전에 도움이 된다고 주장하였다.

반면에 이와는 반대로 *H. pylori* 제균 여부와 증상의 호전과는 관련이 없다는 여러 보고들이 있다. Ashorn 등<sup>22)</sup>은 *H. pylori* 위염이 확인된 반복성 복통 환자 20명을 대상으로 제균 치료를 한 군과 omeprazole과 함께 위약을 투여한 군으로 나누어 증상호전 여부를 조사하였는데 치료 후 2주째에는 치료 전에 비해 증상의 호전은 없었고 추적 관찰기간이 길수록 증상의 호전을 보여 6개월 후와 1년 후에는 두 군 모두에서 비슷한 정도로 증상이 호전되었다고 하였다. 주목할 만한 것은 증상의 호전이 치료군과 대조군 사이에 차이가 없었던 것과는 달리, 1년 뒤 조직학적 위염의 소실은 치료군에서 유의하게 높아 치료군의 71.4%, 대조군의 12.5%에서 위염의 소실을 보였다는 점이었다. 따라서 *H. pylori* 제균이나 위염증의 치유는 증상의 호전에는 영향을 미치지 않았다고 주장하였다. 그러나 이 연구에서는 대상 환아 수가 적고 omeprazole이 위산과 관련된 증상에 영향을 미칠 수 있으므로 엄밀한 의미에서 대조군 선정이 적합하지 않았다는 한계가 있다. 또 다른 보고<sup>23)</sup>에서 21명의 *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환아에게 제균 치료를 하여 14명(67%)에서 제균 성공을 했으나 18개월간 추적 관찰을 한 결과 *H. pylori* 제균 여부와 증상의 호전과는 관련이 없었다고 보고하였다. 또 Wewer 등<sup>24)</sup>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 호전되었지만, 3개월 후와 6개월 후에 분석한 결과로는 *H. pylori* 제균 성공군과 실패군 사이에 증상이 호전되는 빈도의 유의한 차이는 없었다고 강조하였다.

본 연구에서 *H. pylori* 비감염군의 경우 내시경 소견이나 병리 조직 검사 결과가 *H. pylori* 감염군에 비해 유의하게 양호했는데도 증상이 호전되는 빈도

가 초기 6개월까지는 *H. pylori* 감염군에 비해 오히려 유의하게 더 낮았고, 1년째 이후부터는 두 군간의 차이가 없는 결과를 보였다. 그 원인으로 제공된 초기에 염증이 현저하게 호전되면서 다수의 *H. pylori* 감염군 환자에게서 증상이 더 잘 호전되지 않았나 하는 가설을 생각해 볼 수 있다. 그러나 본 연구에서는 요소 호기 검사로 제공 성공을 확인한 환자들은 내시경을 재시행하지 않았기 때문에 이 가설을 직접적으로 증명하지는 못했지만, 이 가설을 뒷받침 하는 연구결과가 있다. 국내의 장<sup>25)</sup>은 *H. pylori* 위염이 확인된 반복성 복통 환자 42명에서 성공적으로 제공된 환자 27명과 제공이 되지 않은 15명에서의 제공 전후의 내시경 및 조직학적 소견의 변화를 비교한 연구에서, 제공된 시점으로부터 평균 4주 이내에 중성 다핵구 침윤은 현저한 감소를 보이며 만성 염증세포 침윤 정도와 림프세포 및 내시경상 결절상 위염도 같은 시기에 의미 있는 호전을 보인다고 하여 점막 상피 손상이 치유된다고 하였다. 이 외에 제공된 지 2~3년째 조직검사에서도 염증이 호전되었다는 외국의 보고가 있는데, 한 보고<sup>26)</sup>에 의하면 비궤양성 소화불량증인 *H. pylori* 위염환자에서 제공치료 후 위 점막의 조직학적 변화를 3년간 추적 관찰한 결과 위약을 투여한 대조군에 비해 제공 성공군에서 염증이 의미있게 감소하였고, 증상은 제공 3개월째까지는 급격히 호전되며 이후에는 서서히 호전되는 경과를 보였다. 다른 보고<sup>27)</sup>에서도 제공에 성공한 환자 89명에서 치료 전과 제공 2년 후의 조직학적 소견을 비교하였더니 염증 정도와 림프세포가 의미있게 감소하였다고 하였다.

그러나 한편으로 위 가설과 반대되는 사실로 주목할 만한 것은, 잘 알려진 바와 같이 *H. pylori*에 감염된 소아들 중 대부분은 무증상으로 지내다가 소수에서 소화성 궤양, 위암이 발생한다는 것이다. 6~12세 사이의 초등학생을 대상으로 53명의 반복성 복통군과 700명의 무증상 대조군에서의 *H. pylori*의 혈청학적 유병률을 조사한 고 등<sup>28)</sup>은 *H. pylori*의 혈청학적 유병률이 복통군 9.4%, 무증상 대조군 4.4%로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 이는 연령별로 나누어 분석해도 유의한 차이는 없었다고

보고하여 *H. pylori*에 감염된 소아들 중 대부분이 무증상으로 지낸다는 것을 확인한 바 있다. 한편 *H. pylori*에 감염되어 있으면 대개 중등도 이상의 염증이 있고, 제공치료를 하지 않으면 감염된 상태가 지속되므로 결과적으로 중등도 이상의 위염이 지속된다고 보아야 하나, 그럼에도 불구하고 무증상으로 지내는 경우가 많은 것을 보면 조직학적 염증의 정도와 증상과는 관련성이 적다고 봐야 한다. 따라서 치료 초기에 *H. pylori* 비감염군에서 증상이 호전되는 빈도가 감염군에 비해 의미있게 낮다는 결과를 위 가설로는 설명하기가 어려워진다.

그렇다면 이 결과를 설명할 만한 다른 가설로서, *H. pylori* 감염과 반복성 복통이 관련성이 적은 것이 아닌가 하는 생각을 하였다. 그러나 *H. pylori* 감염군에서 비감염군에 비해 약제투여가 많았던 점이 교란변수로 작용하므로 객관적인 분석을 위해 각 군을 하위군으로 나누어 하위군끼리 반복성 복통의 경과를 비교하여 보았다.

*H. pylori* 감염군의 경우 제공 요법을 시행하였을 때 치료 1개월 후부터 대부분(약 90%)에서 복통이 호전되었고 3년까지 추적 관찰한 결과 복통의 경과는 제공의 성공 또는 실패 여부와 무관하였다. 즉 제공이 되지 않은 군에서도 제공 성공군과 비슷한 빈도로 증상이 호전되었다. 이는 반복성 복통과 *H. pylori* 감염의 관련성이 적음을 시사하는 소견으로 생각된다.

또 *H. pylori* 비감염군에서도 약제의 투여 여부와 상관없이 내시경 검사 후 1개월 후부터 대부분(75%)에서 복통이 호전되는 경과를 보였고, 관찰기간이 길수록 호전되는 빈도가 증가하였다. 이 결과로부터 *H. pylori* 비감염군에서 위산 억제제나 제공요법(특히 3제 제공요법) 등의 약물치료는 증상 호전에 직접적인 효과는 없으며, 상부 위장관 내시경 등의 검사를 통해 환자가 기질적인 병변이 없다는 인식을 갖게 하는 것이 복통의 소실에 더 중요함을 알 수 있다. 실제로 외국의 한 연구<sup>9,29)</sup>에 따르면 기능성 복통에 대한 설명을 잘 듣고 기질적 원인이 없음을 확인 받은 경우가 그렇지 못한 경우에 비해 두통 같은 다른 증상으로 발전하거나 재발하는 경우가 적

었으며, 또한 진단 후 1주에서 6주 사이에 복통이 30~50%의 환자에서 완전히 소실되었다고 하였는데, 본 연구에서도 전체 환자 중 치료여부에 상관없이 1개월째에 증상이 완전히 소실된 환자는 50% (81/161)였다.

기능성 복통을 호소하는 소아에서 장기 추적 관찰 결과를 보면 대략 35~50%는 성인이 되었을 때 증상이 호전되었다고 하며 약 25% 정도는 성인이 되어서도 복통이 지속되었으나 이중 70%가 일상생활에 별다른 지장을 받지 않았으며 25% 정도는 두통, 요통 등 다른 증상을 호소하였다고 하였다<sup>30)</sup>. 또 예후가 불량할 것을 예측하는 인자로는 “painful family”에 속해 있는 경우, 낮은 사회경제적 상태, 낮은 교육수준과 계층, 인성검사에서 감정을 조절하는 분야에서 낮은 점수를 받은 경우 등을 들고 있다<sup>30)</sup>. 임상양상에 따른 예후는 잘 알려져 있지 않으나 비례양성 소화불량증 환자들의 경우 1년 후 약 70%에서 호전되었고 70% 정도가 투약을 중단하였다는 보고가 있었다.

결론적으로 반복성 복통 환자에서 *H. pylori* 감염 시 제균 요법을 시행하였을 때 대부분에서 복통이 호전되었고 복통의 경과를 제균의 성공 또는 실패 여부와 상관없었다. 이는 반복성 복통과 *H. pylori* 감염의 연관성이 적음을 시사하는 소견으로 판단된다. 또한 *H. pylori* 감염이 없는 환자도 약제의 투여 여부와 상관없이 내시경 검사 후 대부분에서 복통이 호전되는 경과를 보였다. 따라서 반복성 복통 환자에서 제균 요법을 포함한 약물 치료를 하는 것보다 환자가 기질적인 병변이 없다는 인식을 갖게 하는 것이 복통의 소실에 더 도움이 될 것으로 생각된다.

## 요 약

목 적: 반복성 복통(Recurrent abdominal pain)은 소아의 약 10%에서 볼 수 있는 비교적 흔한 증상으로, *H. pylori* 감염과 반복성 복통과의 연관성에 대한 연구가 일부에서 이루어져 왔으나 아직까지 명확한 관계는 밝혀져 있지 않다. 또 반복성 복통

으로 내원하여 *H. pylori* 감염이 확인된 소아에서 제균 요법이 반드시 필요한지에 대해서도 아직 결론이 내려지지 않은 상태이다. 저자들은 소아에서 반복성 복통증과 *H. pylori* 감염의 연관성을 확인하고 제균 요법이 반복성 복통의 경과에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

방 법: 1998년 1월부터 2005년 1월까지 반복성 복통으로 서울대학교 어린이병원에 내원하여 상부 위장관 내시경 검사를 받았던 환자 중에서 추적관찰이 가능하였던 166명을 대상으로 하였다. 이 중 *H. pylori* 감염 환자 70명 모두에서 제균 요법을 시행하였고, 제균 성공한 군(Group Ia) 52명과 실패한 군(Group Ib) 18명에서의 복통의 경과를 관찰하였다. 대조군인 *H. pylori* 비감염 환자 96명에서는 약제를 전혀 투여하지 않은 군(Group IIa) 67명, 위산억제제를 투여한 군(Group IIb) 13명, 그리고 위산억제제와 항생제를 함께 투여한 군(Group IIc) 16명으로 나누어 복통의 경과를 관찰하였다. 의무기록지 검토와 전화 인터뷰를 시행하여 6개월, 12개월 시점에서 복통의 경과를 판정하였으며, 복통이 완전히 또는 거의 완전히 소실된 경우를 grade 0, 복통이 50% 이상 현저히 호전되었으나 간혹 복통을 호소하는 경우를 grade I, 그리고 복통의 정도와 빈도에 변화가 전혀 없는 경우를 grade II로 정하였다.

### 결 과:

1) 전체 166명 환자의 연령은 10.0±3.3세, 남녀비는 1 : 1.72, 내원 전까지의 복통의 지속기간은 18.2±19.3개월, 추적 관찰기간은 3.0±2.6년이었다. 대상 환자의 특성, 증상이 시작될 당시의 연령, 증상의 지속기간, 추적 관찰기간 등에 있어서 *H. pylori* 감염군과 비감염군 사이에 유의한 차이는 없었다.

2) 상부 위장관 내시경 소견 결과에서 *H. pylori* 감염군에서 결절성 위염( $p < 0.001$ )이나 결절성 십이지장염( $p = 0.001$ )의 빈도가 유의하게 높았고, 비감염군의 경우 정상 내시경 소견을 보인 빈도가 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 병리 조직검사서서 *H. pylori* 감염군에서 비감염군에 비해 중등도 만성 위염(71.4% vs 12.8%,  $p < 0.001$ )과 중증 만성 위염

(15.7% vs 1.1%,  $p < 0.001$ )의 빈도가 유의하게 더 높았다.

3) *H. pylori* 감염 환아 70명에서 1개월 동안 복통의 경과를 관찰하였을 때, 제균 성공한 군(Group Ia)은 grade 0 69.2%, grade I 19.2%, grade II 11.5%였고 제균 실패한 군(Group Ib)은 grade 0 50.0%, grade I 44.4%, grade II 5.6%로 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.103$ ). 6개월 동안 복통의 경과를 관찰하였을 때, Group Ia는 grade 0 72.1%, grade I 21.0%, grade II 7.0%였고 Group Ib는 grade 0 50.0%, grade I 30.0%, grade II 20.0%로 마찬가지로 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.311$ ). 1년 경과관찰 시에도 Group Ia는 grade 0 75.0%, grade I 12.5%, grade II 12.5%였고 Group Ib는 grade 0 55.6%, grade I 33.3%, grade II 11.1%로 역시 두 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.338$ ).

4) *H. pylori* 비감염 환아 96명에서 1개월간 복통의 경과를 관찰하였을 때, 약제를 전혀 투여하지 않은 군(Group IIa)은 grade 0 34.3%, grade I 38.8%, grade II 26.9%, 위산 억제제를 투여한 군(Group IIb)은 grade 0 46.2%, grade I 23.1%, grade II 30.8%, 그리고 위산 억제제와 항생제를 함께 투여한 군(Group IIc)은 grade 0 43.8%, grade I 18.8%, grade II 37.5%로 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.533$ ). 6개월간 복통의 경과를 관찰하였을 때, Group IIa는 grade 0 45.6%, grade I 33.3%, grade II 21.1%, Group IIb는 grade 0 50%, grade I 30%, grade II 20%, Group IIc는 grade 0 72.7%, grade I 0%, grade II 27.3%로 마찬가지로 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.269$ ). 1년 경과관찰 시에도 Group IIa는 grade 0 58.7%, grade I 17.4%, grade II 23.9%, Group IIb는 grade 0 66.7%, grade I 11.1%, grade II 22.2%, Group IIc는 grade 0 70.0%, grade I 20.0%, grade II 10.0%로 마찬가지로 복통의 경과를 세 군에서 유의한 차이는 없었다( $p=0.879$ ).

결론: 반복성 복통 환아에서 *H. pylori* 감염 시 제균 요법을 시행하였을 때 대부분에서 복통이 호전되었으나 복통의 경과는 제균의 성공 또는 실패 여부와 상관없었다. 이는 반복성 복통과 *H. pylori*

감염의 연관성이 적음을 시사하는 소견으로 판단된다. 또한 *H. pylori* 감염이 없는 환아도 약제의 투여 여부와 상관없이 내시경 검사 후 대부분에서 복통이 호전되는 경과를 보였다. 따라서 반복성 복통 환아에서 제균 요법을 포함한 약물 치료를 하는 것보다 환자가 기질적인 병변이 없다는 인식을 갖게 하는 것이 복통의 소실에 더 도움이 될 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. Arch Dis Child 1958;33:165-70.
- 2) Heldenberg D, Wagner Y, Heldenberg E, Keren S, Auslaender L, Kaufshtein M, et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. Am J Gastroenterol 1995;90(6):906-9.
- 3) Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. JAMA 1995;273(9):729-34.
- 4) Talley NJ, Quan C. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(1 Suppl): 58S-65S.
- 5) Laheij RJ, van Rossum LG, Verbeek AL, Jansen JB. *Helicobacter pylori* infection treatment of nonulcer dyspepsia: an analysis of meta-analyses. J Clin Gastroenterol 2003;36(4):315-20.
- 6) 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.
- 7) Coleman WL, Levine MD. Recurrent abdominal pain: the cost of the aches and the aches of the cost. Pediatr Rev 1986;8(5):143-51.
- 8) Roma E, Panayiotou J, Kafritsa Y, Van-Vliet C, Giannoulia A, Constantopoulos A. Upper gastrointestinal disease, *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain. Acta Paediatr 1999;88(6):598-601.
- 9) 장주영. 만성 반복성 복통 환아의 진료. 대한소아소화기영양학회 춘계심포지엄 2003;6(1):36-47.
- 10) Boyle JT. Abdominal pain. In : Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Pediatric gastrointestinal disease. 4th

- ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2004:232-33.
- 11) Dimson SB. Transit time related to clinical findings in children with recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 1972;47:666-74.
  - 12) Chelimsky G, Boyle JT, Tusing L, Chelimsky TC. Autonomic abnormalities in children with functional abdominal pain: coincidence or etiology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:47-53.
  - 13) Apley J. The child with abdominal pains. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975:7-12.
  - 14) Lynn RB, Friedman LS. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:1940-5.
  - 15) Reichlin S. Neuro-endocrine-immune reactions. *N Engl J Med* 1993;329:1246-53.
  - 16) Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988; 108:865-79.
  - 17) Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(4):424-7.
  - 18) 서정기, 지제근, 김의중. 반복성 복통 환아에서의 내시경 소견 및 *H. pylori* 위염. *소아과* 1992;35:1646-56.
  - 19) Uc A, Chong SK. Treatment of *Helicobacter pylori* gastritis improves dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(3):281-5.
  - 20) 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(4): 250-2.
  - 21) 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(3):234-8.
  - 22) 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(8):646-50.
  - 23) Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, Miettinen A, Maki M. *Helicobacter pylori* gastritis in dyspeptic children. A long-term follow-up after treatment with colloidal bismuth subcitrate and tinidazole. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(3):203-8.
  - 24) 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(3):244-8.
  - 25) 장주영, 김한성, 서정기. 소아 *Helicobacter pylori* 위염에서 균 박멸과 관련된 위염의 내시경 및 조직학적 변화에 대한 연구. *대한 소아소화기영양학회지* 2001; 4(1):18-27.
  - 26) Kamada T, Haruma K, Hata J, Kusunoki H, Sasaki A, Ito M, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(2):245-52.
  - 27) Fichman S, Niv Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;6(11):1183-8.
  - 28) 고재성, 정주영, 배선환, 김의중, 서정기. 소아에서 만성 반복성 복통증과 *Helicobacter pylori* 감염의 관계와 *Helicobacter pylori* 감염에서 CagA와 VacA의 역할. *대한소화기학회지* 2001;37:167-72.
  - 29) Sanders MR, Shepherd RW, Cleghorn G, Woolford H. The treatment of recurrent abdominal pain in children: a controlled comparison of cognitive-behavioral family intervention and standard pediatric care. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(2):306-14.
  - 30) Magni G, Pierri M, Donzelli F. Recurrent abdominal pain in children: a long term follow-up. *Eur J Pediatr* 1987;146(1):72-4.