

REVIEW ARTICLE

비-헬리코박터 파이로리, 비-비스테로이드 항염제 소화성궤양

장영운

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 내과학교실

Non-*Helicobacter pylori*, Non-nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease

Young Woon Chang

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer disease (PUD), termed idiopathic PUD, is increasing in Korea. Diagnosis is based on exclusion of common causes such as *H. pylori* infection, infection with other pathogens, surreptitious ulcerogenic drugs, malignancy, and uncommon systemic diseases with upper gastrointestinal manifestations. The clinical course of idiopathic PUD is delayed ulcer healing, higher recurrence, higher re-bleeding after initial ulcer healing, and higher mortality than the other types of PUD. Genetic predisposition, older age, chronic mesenteric ischemia, cigarette smoking, concomitant systemic diseases, and psychological stress are considered risk factors for idiopathic PUD. Diagnosis of idiopathic PUD should systematically explore all possible causes. Management of this disease is to treat underlying disease followed by regular endoscopic surveillance to confirm ulcer healing. Continuous proton pump inhibitor therapy is an option for patients who respond poorly to the standard ulcer regimen. (Korean J Gastroenterol 2016;67:313-317)

Key Words: Non-*Helicobacter pylori*; Non-nonsteroidal anti-inflammatory agents; Idiopathic peptic ulcer; Proton pump inhibitors

서론

소화성궤양의 원인은 크게 헬리코박터 감염과 아스피린을 비롯한 비스테로이드소염제(NSAID) 복용의 두 가지를 꼽을 수 있다. 이 두 가지 원인이 아닌 다른 원인의 소화성궤양을 non-*H. pylori*, non-NSAID 소화성궤양 또는 특발성(idiopathic) 소화성궤양이라고 한다. 그러나 특발성 소화성궤양은 엄밀히 말해 원인을 알 수 없거나 저절로 생긴 소화성궤양이라는 뜻이므로, 헬리코박터 진단이 불확실하거나 NSAID 복용 여부가 애매한 경우는 특발성 소화성궤양의 진단에서 반드시 배제해야 한다. 그밖에 다른 원인들 즉, cytomegalovirus (CMV) 감염, clopidogrel과 같은 항혈소판제 복용, 줄링거-엘리스 증후군, 크론병 등도 철저히 검사하여 제외하여야 한다. 최근에는 헬리코박터 감염률의 감소로 특발성 소화성궤양의 유병률이 상

대적으로 점차 증가하는 추세이다. 특발성 소화성궤양의 임상적인 중요성은 궤양 치유 속도가 더디고, 궤양 치유 후 재발과 재출혈이 흔하며 사망률이 높다는 점이다.

특발성 소화성궤양의 유병률은 전세계적으로 다양하게 보고되고 있다. 미국에서는 20-40%로 비교적 높게 보고한 반면,¹⁻³ 유럽에서는 스페인 4.1%,⁴ 이탈리아 4%,⁵ 영국 12%⁶로 미국보다는 낮다. 아시아에서 일본은 1.3%,⁷ 홍콩은 4.1%⁸로 구미에 비해 낮은 편이다. 우리나라에서는 다기관 연구 결과에서는 22.2%⁹였는데, 그 후 단일기관 연구에서는 16.2%¹⁰로 보고되었다. 이러한 유병률의 차이는 연구 대상 지역의 헬리코박터 감염률의 차이에서 기인한다. 우리나라에서도 헬리코박터 감염률이 감소함에 따라 특발성 소화성궤양이 증가할 것으로 예상된다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 장영운, 02447, 서울시 동대문구 경희대로 23, 경희대학교 의과대학 경희대학교병원 내과학교실

Correspondence to: Young Woon Chang, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea. Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-958-8150, E-mail: cywgi@chol.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. Non-*H. pylori*, non-NSAID 소화성궤양의 원인

1) 감염

(1) CMV 감염: 면역억제제나 스테로이드를 장기 복용하고 있는 면역결핍증 환자뿐만 아니라 정상인에서도 CMV에 의한 위궤양이 발생할 수 있다. CMV 위궤양은 내시경적으로 진단하기 쉽지 않다. 왜냐하면 특징적인 소견이 없기 때문에 헬리코박터에 의한 궤양인지, NSAID에 의한 궤양인지 감별이 어렵다. 조직학적으로 H&E 염색으로 CMV inclusion body를 관찰하기 어려워 면역조직화학검사 또는 CMV DNA PCR 검사가 필요한 경우가 많다.

(2) Herpes simplex virus (HSV) 감염: 위궤양과 십이지장궤양 환자의 궤양 base와 가장자리(rim)에서 HSV의 DNA가 검출되었다는 보고가 있어 HSV와 소화성궤양 발생의 연관성이 제시되고 있다. 특히 헬리코박터 음성인 궤양에서 HSV가 많이 관찰되었다고 한다.

(3) *Helicobacter heilmannii* 감염: 영장류와 개, 고양이, 돼지의 위에서 사는 헬리코박터 균의 한 종으로, 사람의 위에서도 0.5-6%에서 감염을 일으킨다. 애완동물과 친밀히 접촉하는 소아에서 많이 감염되며, 만성위염, 소화성궤양, 그리고 mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma)의 원인균이다.

(4) 결핵균: 위에는 림프조직이 없고, 결핵균이 연동운동에 의하여 소장으로 신속하게 내려가기 때문에 위-십이지장 결핵은 매우 드물다. 결핵에 의한 위궤양은 위전정부에 다발성의 깊은 궤양이 발생한다. 간혹 위전체에 결핵이 발생한 경우에는 증식위벽염(linitis plastica)과 같은 형태를 보이기도 한다.

(5) 매독균: 매독균이 위에 침윤하면 위의 탄력성(expandability)이 감소하여 뻣뻣해지고, 부종이 발생하여 점막주름이 두꺼워진다. 궤양은 깊이 않은 궤양 또는 미란의 형태로 나타난다.

2) 약물, 독소

(1) Bisphosphonates (alendronate): 골다공증과 Paget's disease의 치료제로 많이 사용되지만 드물게 식도와 위점막에 미란과 궤양을 초래한다. 특히 고용량 복용 시 궤양이 더 흔히 발생한다.

(2) Clopidogrel: 최근 심혈관 질환과 말초혈관 질환의 1차 치료 및 시술 후 혈전증을 예방하기 위하여 항혈소판제 사용이 표준치료가 되고 있다. 그러나 아스피린과 마찬가지로 일부 환자에서 소화성궤양이 발생할 수 있다. 특히 위장관 출혈 병력이 있거나, 고령 환자, 헬리코박터 감염이 동반된 경우, warfarin과 같은 항혈전제나 스테로이드, 또는 NSAID 병용투여 시 소화성궤양과 이로 인한 궤양출혈의 위험률이 상승한다.

(3) Glucocorticoids: 단독 투여로는 소화성궤양이 거의 발생하지 않으나, NSAID와 병용투여 시 소화성궤양이 발생할 수 있다.

(4) Mycophenolate mofetil: 면역억제제로 복용 환자의 10%에서 위장관 부작용이 발생한다.

(5) Potassium chloride: 저칼륨 치료제로서 드물게 위궤양 합병증이 발생할 수 있다. 그 기전은 첫 번째, 고농도의 약제가 국소적으로 고삼투압(hyperosmolarity)을 유도하여 점막을 부식하여 궤양을 일으킨다. 두 번째 기전은 parietal vein의 경련을 초래하여 국소적인 허혈(ischemia)과 경색(infarction)으로 인해 궤양이 발생한다.

(6) Crack cocaine: 흡연 형태의 강력한 코카인으로서 심장, 폐, 근골격계, 산부인과 계통, 그리고 위장관 합병증이 나타난다. 위-십이지장궤양이 발생할 수 있으며, 드물게 궤양천공이 오기도 한다. 발병기전은 코카인이 dopamine, epinephrine, norepinephrine의 재흡수를 억제해 교감신경을 자극하면 혈관 수축이 오고, 위-십이지장 점막의 허혈이 초래되어 궤양이 발생한다.

3) 기타

(1) 환상 췌장(annular pancreas): 십이지장 폐색으로 소화성궤양이 발생할 수 있다.

(2) 졸링거-엘리슨 증후군: 가스트린의 과분비로 위산이 과다하게 생산되므로 졸링거-엘리슨 증후군 환자의 약 90%에서 소화성궤양이 발생한다. 환자의 40%에서만 헬리코박터 양성이고, 나머지 60%는 헬리코박터 음성이라고 한다.¹¹

(3) 크론병: 크론병 환자의 10%에서 일생 중 소화성궤양이 발생한다고 한다. 조직검사에서 육아종이 보이면 진단이 용이하지만 10%에서만 육아종이 관찰되기 때문에 진단이 어려울 때도 있다.¹²

(4) 아밀로이드증: 아밀로이드 단백질 신장과 심장에 주로 침착되지만, 위장관에도 침착될 수 있다. 위와 십이지장에 아밀로이드가 침착되면 드물게 소화성궤양이 발생한다.

(5) Sarcoidosis: 비건락(non-caseating) 전신 육아종으로 호흡기 침범이 대부분이지만, 매우 드물게 위장관을 침범하기도 한다. 위 sarcoidosis는 주로 위전정부에 궤양을 초래하며, 간혹 미만성 침윤 또는 섬유화로 위 내강이 좁아지는 경우도 있다. 치료는 경구 스테로이드 요법이다.

(6) 림프종: 위 림프종은 전체 위암의 15%를 차지하고, 전체 림프종의 2%를 차지한다. 위림프종은 전체 위장관 림프종의 50-60%로 가장 흔하며, lamina propria 내 림프조직에서 기원한 점막하층 병변이다. 육안적으로는 비후된 점막주름과 경계가 불분명한 지저분한 궤양이 특징적이다.

(7) 방사선 치료: 상복부에 방사선 치료를 받는 경우에 치료 1-2주부터 오심과 구토가 발생하고, 위궤양이 발생할 수

있다. 원인은 위를 덮고 있는 점액 생산 세포에 손상을 주기 때문이다. 치료는 약물요법과 소량의 음식을 자주 먹는 식습관으로 바꾸면 도움이 된다.

2. 특발성 소화성궤양의 원인

특발성 소화성궤양은 엄밀히 말해 위에 기술한, 원인이 밝혀진 non-*H. pylori*, non-NSAID 소화성궤양 이외에 그 원인을 찾기 어려운 궤양을 말한다. 이러한 특발성 소화성궤양의 원인은 아래와 같은 다양한 원인으로 추측되고 있다.

- 1) 헬리코박터 감염 진단의 위음성(false negative)
- 2) 인지하지 못한 NSAID와 같은 궤양 유발 약물(ulcerogenic drug)의 복용
- 3) 흡연: 담배 내 니코틴은 펩신 분비 증가, bicarbonate 감소, 담즙의 십이지장-위역류 증가, 헬리코박터 감염 위험성 증가 등의 기전으로 소화성궤양을 일으킨다. 또한 흡연은 xanthine oxidase 활성도와 leukotrienes과 nitric oxide의 생산을 증가시키고, 위점막에 중성구 침윤을 촉진한다.
- 4) 고립된 헬리코박터의 십이지장 정착(isolated *H. pylori* duodenal colonization) 등이 있다.

3. 특발성 소화성궤양의 위험인자

1) 인종

백인(Caucasian)이 아시아인에 비해 특발성 소화성궤양 유병률이 높다. 또한 아시아인 중에서도 말레이시아인과 중국인이 인도인보다 유병률이 높다고 한다.¹³

2) 유전적인 인자

MUC17 유전자의 발현이 저하되면 mucin 생산이 저하되고 위산, 펩신, 그밖에 위점막 공격인자에 대한 방어기전이 약화되어 소화성궤양이 잘 발생한다.¹⁴ *HLADQA1* allele의 변화가 소화성궤양의 발생과 연관되어 있다는 보고도 있다.¹⁵

3) 고령

노인들은 여러 전신적인 질환과 정신적인 스트레스가 젊은 사람들보다 높다. 또한 위에서 프로스타글란딘(prostaglandin) 생산도 감소하여 점액(mucus) 감소, bicarbonate 감소, 위점막 혈류 감소가 오면 위점막 방어기전이 떨어져 궤양이 잘 발생한다. 또한 노인들은 혈관질환 특히 만성 장간막 허혈증(chronic mesenteric ischemia)이 잘 오기 때문에 소화성 궤양에 취약하다.

4) 전신질환

문맥 고혈압이 동반된 간경병증에서는 위점막의 울혈(congestion)과 위점막 혈류의 감소, 위점막 복구(repair) 저하로 소화성궤양이 잘 발생한다.

5) 심리적인 스트레스(psychological stress)

심리적인 스트레스가 소화성궤양의 위험인자일 것이라는

추측은 오래 전부터 제기되었다. 그러나 이들의 상관관계가 입증되지는 못했다. 그런데 2010년 동일본 대지진 이후에 이 지역의 소화성궤양 발생빈도가 지진 발생 전년에 비하여 1.5배 증가하였다는 보고가 있다. 더욱이 특발성 소화성궤양이 지진 전(2010년) 13%에서 지진 후(2011년)에 24%로 유의하게 증가하여 심리적인 스트레스가 독립적인 위험인자라는 것을 증명하였다. 특히 노인에서 특발성 소화성궤양이 증가하여 위에 언급한 고령의 나이가 위험인자라는 사실을 깨닫게 하였다.¹⁶

4. 특발성 소화성궤양의 진단

특발성 소화성궤양의 진단은 배제 진단(exclusion diagnosis)이므로, 헬리코박터 감염 여부를 철저히 검사해야 하고 NSAID와 같은 궤양 유발 약물의 사용 여부를 엄격히 따져보아야 한다.

1) 헬리코박터 감염이 음성이라고 진단하기 위해서는 여러 진단방법을 사용해야 확실하다. 흔히 신속요소분해효소 검사(rapid urease test, RUT)만으로는 위음성의 가능성을 배제할 수 없다. 실제로 우리나라의 2004-2005년 다기관 연구에서는 RUT와 조직검사만을 사용했기 때문에 non-*H. pylori*, non-NSAID 소화성궤양이라고 진단하기에 부족함이 있다.⁹ 그러나 2006-2008년 단일기관 연구에서는 RUT, 조직검사, 배양, 그리고 혈청 헬리코박터 항체 검사를 사용했기 때문에 보다 정확한 진단이라고 인정할 수 있다.¹⁰ 특발성 소화성궤양의 진단을 위해서는 시간 간격을 두고 세 가지 이상의 헬리코박터 검사를 하면 진단율이 훨씬 올라간다. 헬리코박터 검사 4주 이내 항생제 복용 여부와 2주 이내 고용량의 H_2 수용체 길항제 또는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI) 복용 여부도 반드시 확인해야 위음성의 가능성을 줄일 수 있다. 혈청 항체검사와 대변 항원검사로 위음성을 배제하는 데 도움이 된다.

2) 궤양 유발 약물, 즉 NSAID, aspirin, 스테로이드, alendronate 등의 약물 복용 여부도 철저히 알아보아야 한다. 스트레스 소화성궤양을 유발하는 전신 상태, 즉 외상, 화상, 골절, 다발성 장기부전(multi-organ failure)도 반드시 배제해야 한다.

3) 악성 궤양: 특발성 소화성궤양은 반드시 추적 위내시경 검사 및 조직검사가 필수적이다. 특발성 소화성궤양의 약 5%에서 악성 위궤양으로 증명되는 경우가 있기 때문이다. 추적 위내시경검사의 시기는 정해져 있지는 않지만 보통 3-6개월 후에 시행하는 것이 바람직하다.

4) 희귀 전신질환: 크론병, mastocytosis, amyloidosis, sarcoidosis, vasculitis, 호산구성 위장염, 줄링거-엘리스 증후군이 동반되어 있는지를 확인해야 한다.

5. 특발성 소화성궤양의 임상경과 (clinical course)

여러 연구에 의하면 특발성 소화성궤양은 재발과 합병증이 더 빈번하고, 치료에 불응하는 경향을 보여 예후가 좋지 않다. 소화성궤양 출혈 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 12개월 내 궤양의 재발이 특발성인 경우 13.4%, 헬리코박터 양성 궤양인 경우 2.5%로 유의한 차이가 있었다.¹⁷ 7년간의 전향적 연구에 의하면 7년 누적 출혈 재발률이 특발성 소화성궤양인 경우 42.3%로 헬리코박터 양성 궤양의 11.2%보다 유의하게 높았고, 사망률에 있어서도 유의하게 높은 결과를 보였다.¹⁸ 국내 연구에 의하면 232명의 소화성궤양 출혈 환자를 대상으로 지혈 후 재출혈의 빈도를 분석하였더니, 특발성 소화성궤양 환자가 헬리코박터 양성인 소화성궤양 환자와 NSAID 소화성궤양 환자와 비교하여 유의하게 재출혈의 빈도가 높았다 (30% vs. 7.4% vs. 2.7%).¹⁹ 또한 특발성 소화성궤양이 헬리코박터 양성 궤양에 비해서 재발이 더 빈번하여 의료비용이 많이 지출되었다고 보고하였다.¹⁰

6. 특발성 소화성궤양의 치료

헬리코박터 양성 소화성궤양은 제균 치료만으로도 궤양이 완치되고, PPI 유지요법이 필요하지 않은 경우가 대부분이다. NSAID 궤양은 PPI로 초기 치료한 후 NSAID를 중지하거나 선택적 COX-2 억제 NSAID로 변경하면 재발을 예방할 수 있다. 그러나 특발성 소화성궤양은 PPI 초기 치료만으로는 부족하고 유지요법이 필요한 경우가 많다. 다른 연구에 의하면 궤양 완치 후 PPI 또는 H₂ 수용체 길항제를 지속적으로 투여했음에도 불구하고 7년간의 추적기간 동안 특발성 소화성궤양 환자에서 재발률과 사망률이 헬리코박터 양성 소화성궤양 환자보다 유의하게 높았다고 한다.²⁰ 아직까지 특발성 소화성궤양 환자의 장기적인 치료 가이드라인은 없다. 현재로는 치료 반응이 나쁜 환자에서 사례별로 지속적인(continuous) PPI 치료를 고려해보아야 할 것으로 생각한다.

결 론

Non-*H. pylori*, non-NSAID 소화성궤양, 특히 특발성 소화성궤양은 헬리코박터 감염률의 감소로 앞으로 우리나라에서도 많이 증가할 것으로 예상된다. 특발성 소화성궤양의 임상적인 중요성은 초기 치료에 반응이 더디고, 완치가 되었다 하더라도 재발과 재출혈, 사망률이 높다는 것이다. 앞으로 정확한 병인에 대한 많은 연구와 진단 및 치료 가이드라인에 대한 전국적인 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. RBC *H. pylori* Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:251-261.
- Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998;93:574-578.
- Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-1840.
- Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004;9:249-254.
- Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E, et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis* 2010;42:773-776.
- Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, et al. The relative contribution of NSAIDs and *Helicobacter pylori* to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:48-56.
- Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:41-46.
- Chan HL, Wu JC, Chan FK, et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001;53:438-442.
- 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.
- Kang JM, Seo PJ, Kim N, et al. Analysis of direct medical care costs of peptic ulcer disease in a Korean tertiary medical center. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:36-42.
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:379-411.
- Callaghan J, Brown S, Battcock T, Parry S, Snook J. Aggressive *Helicobacter pylori*-negative peptic ulceration as the initial manifestation of Crohn's disease. *Frontline Gastroenterol* 2012;3:201-205.
- Uyub AM, Raj SM, Visvanathan R, et al. *Helicobacter pylori* infection in north-eastern peninsular Malaysia. Evidence for an unusually low prevalence. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:209-213.
- Niv Y, Boltin D, Halpern M, et al. Membrane-bound mucins and mucin terminal glycans expression in idiopathic or *Helicobacter pylori*, NSAID associated peptic ulcers. *World J Gastroenterol*

- 2014;20:14913-14920.
15. Azuma T, Konishi J, Ito Y, et al. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 1995;21 Suppl 1:S151-S154.
 16. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. World J Gastroenterol 2014;20:706-713.
 17. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. Gastroenterology 2005;128:1845-1850.
 18. Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. Gastroenterology 2009;137:525-531.
 19. Chung WC, Jeon EJ, Kim DB, et al. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. World J Gastroenterol 2015;21:8636-8643.
 20. Wong GL, Au KW, Lo AO, et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1124-1129.