

만성 반복성 복통과 상부 위 장관의 기질적 질환: *Helicobacter pylori* 감염을 중심으로

분당제생병원 소아청소년과

장 수 희

Organic Upper Digestive Diseases in Children with Chronic Abdominal Pain

Soo Hee Chang, M.D.

Department of Pediatrics, Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam, Korea

Organic diseases are prevalent in about 5 to 10% of children with chronic abdominal pain. The most common diseases of the upper digestive tract include gastroesophageal reflux disease (GERD), chronic gastritis with or without *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), and peptic ulcer. The *H. pylori* infections acquired during childhood persist lifelong without eradication. Although the majority of *H. pylori* infected children remain asymptomatic, *H. pylori* infection may cause various digestive and extra-digestive diseases. There are still debates about a causal relationship between *H. pylori*-gastritis and abdominal symptoms in the absence of peptic ulcer disease. The number of Korean children infected with antibiotic resistant *H. pylori* is increasing even though the prevalence decreases after eradication. The choices of rescue therapy are limited in children after eradication failure. Antioxidant supplements with regimens against *H. pylori* have been tried with limited effects. Here I wanted to review the findings of recent reports on common upper digestive diseases such as GERD, peptic ulcer, and *H. pylori* infection in children with chronic abdominal pain. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 14: 232~244)

Key Words: Chronic abdominal pain, Organic disease, *H. pylori* infection

서 론

자기의사표현이 가능한 학동기(4~14세) 소아 청소년

접수 : 2011년 9월 3일, 수정: 년 월 일, 승인 : 2011년 9월 7일
책임저자 : 장수희, 463-774, 경기도 성남시 분당구 서현동 255-2
분당제생병원 소아청소년과
Tel: 031-779-0274, Fax: 031-779-0894
E-mail: csh5015@dmc.or.kr

년들이 그들의 학교활동이나 일상생활에 지장을 받을 정도 복통을 반복적으로(Apley 기준, 3개월에 3회 이상) 경험하는 경우 만성 반복성 복통이라 한다. 대부분 기능적 원인이나 5~10% 정도는 기질적 원인 질환을 가진다. 복통 양상이 대부분 비특이적이나 특이적 증세는 특정 질환을 암시할 확률이 높다. 반복성 복통의 감별 진단이나 검사 방법은 명확하지 않지만 가장 중요한 접근은 자세한 병력 청취와 신체 진찰검사로 시작한다.

간혹 진찰소견이 정상이더라도 기질적 질환을 암시하는 경고증세를 보이는 경우 자세한 진단검사가 필요하다. 연령이 어리고(5세 이하), 전신 증상(발열, 체중감소, 성장저하, 관절증상, 반복적 구강궤양 등), 야간 수면 방해, 음식을 삼키기 어렵거나 담즙성 구토, 우상복부 통증, 전이통증, 장기간 진통소염제 복용력, 비뇨기 증세, 위궤양이나 염증성 장질환이 가족력 등이 경고증세에 해당한다. 혈액검사, 초음파, 복부 컴퓨터 단층촬영검사 등을 통해 위장관 외 장기(간 담도, 췌장, 비뇨생식계) 질환들을 감별한다. 또한 진단적 위 내시경 검사로 식도 및 위와 십이지장 점막의 병변에 대한 정보를 얻을 수 있다.

국내 조사로 반복성 복통을 보이는 환자(707명, 15세 이하, 평균 연령 11세)들의 내시경 후 진단은 정상소견(65.6%)이 가장 많았으나 기질적 병변은 위염(16.9%), 십이지장염(10.4%), 식도염(5.7%), 십이지장궤양(5.7%), 위궤양(1.1%) 등이었다. 이들 중 위염의 27%는 *H. pylori* 검사가 양성이었다¹⁾. 유럽소아과학회는 증상이 있는 소아(1개월간 전향적 연구, 14개국 694명, 평균 8.2세)의 내시경 후 위염 87%, 궤양 8.1%를 보고하였고 궤양이 있는 환자의 26.7%에서 *H. pylori* 감염되었음을 보고하였다²⁾. 북미 연구로 기능성 복통 환자(92명)도 진단적 내시경 시행 후 66.3%에서 병변(역류성 식도염 46%, *H. pylori* 감염 12%)을 확인하고 치료계획을 변경하였다고 하였다³⁾.

위와 같이 만성 복통의 상부 위 장관의 기질적 질환으로 역류성 식도염, 위염과 십이지장염, *Helicobacter pylori* 위염, 소화성 궤양 등이 주요하며 *H. pylori*균은 상부 위장관 질환과 밀접한 관계를 가지고 있다. 이에 만성 반복성 복통을 보이는 소아청소년들의 상부 위 장관의 주요 기질적 원인 질환들에 대해 최근 문헌고찰과 함께 살펴 보고자 한다.

역류성 식도염(Gastro-Esophageal Reflux Disease, GERD)

소아의 가장 흔한 식도 질환은 역류성 식도염이다. 위 식도 역류는 연령, 진단 기준, 진단 방법에 따라 빈도가 다양하여 유병률 파악이 어렵다. 소아는 성인과 달리 전형적인 증상이 없이 비특이적인 증상이나 징후

를 보이며 나이별로 다양하게 나타나기 때문에 이러한 증상과 식도 내 산도측정, 내시경 및 조직학적 소견과 관련성을 명확히 규정하기는 어렵다. 성인의 역류성 식도염은 타는 듯한 흉통(heartburn)의 전형적 역류증세를 근거로 진단할 수 있으나⁴⁾ 소아는 증세에 근거한 진단에 대해 아직 합의된 바 없다. 북미의 소아청소년의 위의 통증(stomachache)에 대한 설문조사⁵⁾연구는 부모들은 3~9세 자녀의 23.9%, 10~17세 자녀 14.7%가 위통증을 호소한다고 응답하였고 10~17세 학동기 청소년들은 직접 27.9%에서 경험하였다고 응답하였다. 타는 듯한 흉통(heartburn)은 3~9세 소아의 2%, 10~17세 청소년의 5~8%에서 호소하였다⁵⁾. 국내의 소아청소년 복통 환자의 내시경 후 조직검사로 진단한 식도염은 19.9% (평균 연령 11.2세)였고 41.5%에서 *H. pylori* 양성하였고 식도염 원인은 역류성이 대부분(94.3%)이라고 하였다⁶⁾. 의사표현이 가능한 큰 아이들이나 청소년기는 성인처럼 식도염 증세(토혈, heartburn, 복통, 삼킴 곤란) 등의 병력 청취와 진찰소견으로 내시경 검사 없이 진단과 치료개시를 할 수 있다고 미국과 유럽 소아소화기 학회에서 제시하였다. 미란(erosion)과 점막 열상(mucosal breaks)을 보이는 식도염 진단은 신뢰도가 높다. 그러나 증세가 있는 환자의 하부식도의 비미란성 발적을 역류성 식도염으로 포함할 것인지에 대해 아직 여러 의견이 있을 것으로 생각된다. 역류성 식도염은 일시적인 하부식도 괄약근 이완시간이 병적으로 연장되거나 역류방지기전 소실로 식도가 역류물(위산 및 담즙산)에 오래 노출되거나 역류물의 부식성 강도, 식도의 이런 손상에 대한 민감도 등이 상호 작용하여 발생한다^{7,8)}. 청소년기 만성 식도염은 증세의 호전과 악화를 반복하며 일부는 성인기까지 이어진다. 청소년기(10~17세)의 흉통(heartburn)은 특히 흡연과 밀접한 관련성을 보였으나 다른 증세들은 흡연 알코올, 카페인 소비나 간접흡연과 관련되지 않았다⁵⁾. 미란성 식도염은 신경성 질환을 가진 환아나 유전적 소인(염색체 13q14 우성유전)을 가진 경우 잘 발생한다. 소아에선 드문(0.02~0.38%) 바렛식도는 역류성 식도염의 유병기간과 중증도가 위험요인으로 작용한다. 그러나 역류성 식도염은 다른 원인(바이러스, 진균 감염, 약제, 호산구성 식도염 등)에 의한 식도염의 증세와 겹칠 수 있어 감별이 필요하다.

미국 소아소화기 학회는 소아 청소년기 식도염(heartburn)이 의심되는 경우, 내시경 진단 전 경험적 치료(H2 수용체 길항제, 프로톤 펌프 억제제)를 2주간 투여한 반응으로 진단할 수 있다고 하였다⁸⁾. 그러나 임상에서 위 방법 사용은 적절한 민감도와 특이도가 부족하다는 의견이다. 프로톤 펌프 억제제를 2주간 투여해서 호전 반응을 보이면 8주(조직소견 78~95%호전)내지 12주 치료(조직 소견 94~100%호전)를 한 후 증상 발생을 추적 관찰하며 증상이 재발 시 재치료를 시도하자는 의견이다⁹⁾. 초기 치료로 충분한 호전반응을 보이는 경우 유지요법과 무관하게 재발률이 낮다고 보고된다⁹⁾. 초기 치료에도 증상이 지속되면 약제 순응도를 평가해 보거나 다른 질환의 가능성을 고려해서 내시경 재검사를 실시한다⁸⁾. 위식도 역류 증상은 식도염 유무에 상관없이 다시 생길 수 있다.

미국과 유럽 소아소화기 학회의 소아 청소년기 위식도 역류성 질환 치료에 대한 권장안은 다음과 같다⁸⁾. 위식도 역류질환을 감소시킬만한 특정 식이제한을 지지하는 증거는 없고 성인에서 비만과 야식(late-night eating)은 위식도 역류와 연관 있다(증거수준 A). 좌위(left-side) 수면자세와 머리 위치를 올리는 자세는 위식도 역류와 그 증상을 감소시킨다(증거수준 B). H2-수용체 차단제는 증상 호전과 점막 손상의 회복을 일으킨다(증거수준 A). 프로톤 펌프억제제가 H2 수용체 차단제보다 증상 호전과 식도염 회복에 더 우수하다(증거수준 A). 더 효과적인 치료(H2 수용체 차단제, 프로톤 펌프 억제제)가 있기 때문에 위산 중화제(antacid, alginate, sucralfate 등)는 위식도 역류질환 치료약물로 권장하지 않는다(증거수준 A). 소아 청소년의 만성 흉통(heartburn) 치료에 4주간의 프로톤 펌프 억제제 투여와 생활 습관 개선을 권장한다(증거수준 A).

H. pylori 감염과 위 식도역류에 대한 서양의 성인연구는 불분명한 상관성을 보이나 아시아지역은 감염 군의 위 식도역류 질환 발생이 더 적은 음의 상관성을 보인다고 한다. 위 식도역류 질환을 내시경으로 진단하는 경우 *H. pylori* 감염여부 검사를 시행할 필요가 있는지, 그리고 감염이 발견되면 꼭 치료를 해야 하는지에 대해 의구심이 들 수 있다. 이에 대해 다른 기저질환을 감별하기 위해 내시경을 하게 되어 *H. pylori* 감염이 확인된 경우 치료시행에 대한 장단점을 파악 후 치료를 고려

해 볼 수 있다는 의견이다⁷⁾. 프로톤펌프 억제제 투여 치료는 특히 *H. pylori* 감염이 있는 경우 조절이 더 쉽다. *Cag A* 음성 균주는 제균 후 위 식도 역류질환의 악화는 드문 반면 *cag A* 양성 균주는 위 체부 전체 염증, 위축, 장 상피화생 등과 관련, 오히려 제균 치료 후 위 산분비를 증가시켜 위 식도 역류질환을 더 악화시킬 수 있다고 한다.

미국과 유럽 소아소화기학회 위원회⁸⁾의 위 식도역류 질환과 조직검사 소견의 연관성에 대한 의견은 조직소견상 식도염을 모두 역류에 의한 것으로만 단정 지을 수 없고(증거수준 B), 조직소견의 변화가 없어도 역류성 질환을 배제할 수 없다(증거수준 B)이다.

역류증상이 있으나 내시경 육안 소견상 정상인 비미란성 위식도 역류질환으로 의심되는 경우 먼저 경험적으로 프로톤 펌프 억제제를 1~2개월간 투여해서 증세가 호전되면 치료 감량을 하면서 관찰 한다. 그러나 증세가 지속되면 내시경과 조직검사를 다시 시행하거나 추가적인 검사를 진행한다^{7,8)}. 위식도 역류질환은 위내산도를 pH 4 이상으로 유지하는 것이 대부분의 증상을 호전시키며 이는 프로톤 펌프 억제제로 가능하다. 프로톤 펌프 억제제는 위 점막의 벽세포 표면의 $H^+/K^+-ATPase$ 와 결합하여 벽세포가 활성화될 때 분비하는 수소이온 분비의 최종단계를 차단하여 산분비 억제에 효과적이다. 오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸 등 여러 제제들이 소아에서 사용되며 약리역동학적으로 큰 차이 없이 약효는 대등한 것으로 알려져 있다. 투여 용량에 비례해 증상 완화가 더 잘 된다. 이들은 위산에 약한 단점이 있어 이를 보완하고자 Lansoprazole Fast Disintegrating Tablet (LFDT, 1세 이상~30 kg 체중 소아, 15 mg제형)이 개발되었고 소아에서 내시경을 시행하기 전 위 식도역류성 질환이 의심되는 경우 투여가 인정되었다. 프로톤펌프억제제는 광범위하게 사용되며 위산관련 질환에 효과적이고 안전한 약제이나 최근 위산 억제에 의한 직접적 영향, cytochrome P450과 상호작용, 면역억제효과 등 장기간의 투여에 따른 부작용이 제기되고 있다. 혈중 가스트린 증가, 지역사회 폐렴과 병원감염성 폐렴 증가, *C. difficile* 장염과 세균성 장염 증가, 골다공증 및 종양 등이 보고가 되어 프로톤펌프억제제 투여 적응증에 대한 적절한 결정과 필요한 기간만의 단기간 치료가 중요하다고 할 수 있다. 위 식도

역류 질환의 증세호전은 약물투여 없이도 저절로 또는 위약효과로도 생길 수 있어 증세호전만으로 역류성 식도염을 확진을 할 수 없다는 것을 염두에 두어야 한다.

특발성(idiopathic non-*H. pylori*, non-NSAIDs) 소화성 궤양

소화성 궤양은 위 점막 방어 기전(점막 층, 상피세포 융합 정도, bicarbonate 분비, 위 운동성, prostaglandin 등)보다 손상 자극(위산, pepsin, bile, *H. pylori*, 진통소염제 등)이 클 때 발생한다. 일차성 궤양 원인은 *H. pylori*가 가장 중요하며 이차성 궤양은 두부외상, 패혈증 등 전신질환에 의한 급성 스트레스, 진통소염제(ibuprofen 등)와 스테로이드제 약제, 흡연 및 알코올 등에 의해 발생한다. 그러나 이런 요인을 발견하지 못한 경우 특발성 궤양으로 분류한다. 위궤양은 어린 연령에서, 십이지장궤양은 나이가 든 소아에서 더 많이 발생하나 실제로 소아연령에서 소화성 궤양의 빈도는 드물다. 내시경으로 보고되는 소화성 궤양 빈도는 1.8~12.3% (중국 6.9%, 이태리 3.4%, Euro 12.3%, 한국 6.8%)로 보고 되었다^{12,10,11}. 최근 *H. pylori*에 의한 궤양은 제균 치료 도입 후 감소추세이나 원인이 밝혀지지 않은 특발성 궤양이 이전보다 증가하였고 발병 연령이 어리고(중간 나이 4~10세) 급성 위 출혈을 주요 증세로 보고하였다^{10,11}. 이런 특발성 궤양은 기존 표준치료에 쉽게 반응하지 않고 출혈이나 천공, 폐쇄 등 합병증도 자주 발생하며 잦은 재발로 장기간의 유지치료를 필요로 한다^{10,11}. 위궤양 치료는 위내 산도를 pH 3 이상으로 유지하여 펩신으로 전환되는 것을 억제해야 하며 이를 위해 프로톤펌프 억제제는 위궤양은 8주간 투여하고 십이지장 궤양은 4주간 투여한다.

H. pylori 감염과 상부 위장관 질환

H. pylori 일차감염은 소아기에 시작하여 제균 항생제 치료를 하지 않은 경우 감염이 평생 지속된다. 어린 소아에선 면역학적 미성숙요인, 균주의 인체 면역능 하향 조절, 환경적 요인, 세균 요인, 그 외 아직도 탐구중인 요인들로 인해 성인 감염과 달리 비교적 양호한 경과를 취하는 것 같다^{12,13}. 대부분 무증상 만성 감염 형

태이나 다양한 증상(복부통증, 구역, 구토, 출혈 등)을 나타내며 내시경 소견(위 십이지장 궤양, 궤양성 위염, 출혈, 현미경적 위염 등)도 다양하며 진단방법도 단일 진단이 아니라 여러 방법을 조합하여 이루어진다¹³. 위 장관 외에도 전신의 장기에 *Helicobacter*의 각기 다른 균주가 감염을 일으킨다.

1. *H. pylori* 감염의 역학

감염연령은 확실치 않으나 모체에서 건너온 *H. pylori*-Ig G가 소실된 후 시작하며 약 2~3세경에 주로 감염되어 5세까지 감소추세 보이다 이후 증가한다. 혈청검사 유병률은 2002년 서울지역 초등학교 남녀 각각, 6~8세경 1.5 대 1.6%, 9~10세경 4.4 대 7.9%, 11~12세경 7.5 대 9.6%로 1998년도 17.2% (<16세)에 비해 감소추세를 보였다^{13,14}. 매년 항체전환율이 환자 한 명당 0.33~0.5%로 자연 소실의 가능성이 드물다. 남녀 감염률은 차이가 없으나 감염 후 질병은 남자에 더 많다. 인간-인간 감염이 가장 가능성 높은 전파양식으로 부모-자식(특히 엄마와 아이) 간 수직전파가 주요하며 유병률이 높은 개발도상국은 가족 외 밀접한 접촉에 의한 수평감염이 주요 전파요인으로 여겨진다. 소아 감염의 위험인자로 연령, 사는 지역, 성별, 소아기 집단생활, 경제 수준 등이 작용한다¹³.

2. *H. pylori* 세균의 특성

그람염색 음성의 나선형 모양이며 산소와 중성환경을 좋아하며 인간의 위 조직에만 감염되는 배양하기 까다로운 세균이다. 전 세계적으로 분포하나 지역에 따라 상당한 유전적 다양성이 존재한다. 감염은 숙주인자(예; 연령, HLA 면역체계)와 세균성 인자가 모두 중요하다. 세균의 독성인자는 요소분해효소, 섬모운동성, 점막 유착인자(adhesion Bab A), cag A, cag PAI, T4SS, vac A, NAP (neutrophil activating protein) 등이 밝혀졌다¹⁵. Cag A (cytotoxin associated gene A, 균주의 50~70%)는 강한 면역원성을 가지고 genomic cag PAI의 표지자이다. 서구에서 cag A 양성 균주는 궤양, 위암과 관련 있다. Cag PAI은 type IV secretion apparatus를 coding 하며 cag A, peptidoglycan 등을 위 상피세포 내로 침투시킨다. Vac A (vacuolating cytotoxin, 균주의 50%)도 면역원성이 강해 궤양이나 위암과 밀접하다. 우리나라 *H.*

*pylori*의 *cag A*, *vac A*, *ice A*와 소아의 만성위염의 중증도와 관련이 유의하지 않았고¹⁶⁾ 연령에 따라 다중 군주의 우세한 유전자형이 달라진다고 추정하였다¹⁷⁾.

3. *H. pylori* 감염의 진단

소아의 *H. pylori* 감염을 한 번에 100% 진단할 수 있는 비 침습적인 방법은 없다. 초기진단의 gold standard는 내시경 후 조직검사, 배양검사, 신속 요소분해 효소 검사이다¹⁸⁾. ¹³C-요소 호기검사는 가장 시행하기 쉽고 신뢰할(>95%) 만한 비침습적 진단 방법이나 6세 이하에서 내인성 CO₂ 생성요인에 의한 위 양성률이 10세 이상 소아에 비해 10배 가량 높아 해석에 주의를 요한다. 프로톤펌프억제제 영향으로 위음성이 가능하여 제균 확인 여부를 위한 검사는 약물 중단 2주 후 시행해야 한다. 단클론 대변항원 검사도 비교적 정확(민감도 91%, 특이도 93%)하여 초기 진단과 치료 후 제균 판정에 만족스런 결과를 보여 널리 사용된다. 이의 단점은 대변을 -20도 이하에 보관해야 하며 실온에 2~3일 노출 시 민감도가 69%까지 감소한다. 어린 영 유아(4개월~2세 미만)에서 민감도와 특이도가 낮은 단점이 있어 초기 확진 검사보다 제균 후 판정 검사에 추천된다. 최근 Maastricht III 보고¹⁸⁾는 *H. pylori* 진단에 침습적인 내시경 검사나 요소호기검사 대신 대변항원검사를 권고하고 제균 판정 검사로 ¹³C-요소호기검사와 대변 항원 검사를 추천하였다. 제균 판정의 위 음성을 줄이기 위해 최소한 항생제는 중단 4주 후, 프로톤펌프억제제는 중단 2주 후 시행할 것을 권고하였다. 혈청검사(ELISA-Ig G)는 항원의 정제방법이나 지역에 따라 민감도(57.9%)와 특이도(77.4%)가 다양하나 위산억제 약제 투여에 영향을 받지 않아 유병률 검사에 주로 사용된다. 어린 소아 특히, 10세 이하에서 감염기간이 짧거나 항원을 인식하는 면역기능이 미숙해서 항체가 잘 생기지 않아 연령이 어릴수록 혈청검사의 위 음성 가능성으로 진단적 가치가 감소하였고 제균 치료 후에도 상당기간 동안 역가가 감소하지 않고 유지되므로 제균 판정을 위한 추적검사로도 적합하지 않다. 그러나 *H. pylori* 혈청검사는 양성이나 위 조직검사와 요소호기검사가 음성인 경우 인지되지 못한 *H. pylori* 감염 가능성이 있으므로 추가적 검사가 더 필요할 수도 있다. 특히 출혈성 궤양이나 세균의 밀집도가 낮은 위축성 위염,

MALT 림프종인 경우 조직검사와 요소호기검사의 민감도가 낮을 수 있어 혈청검사 병행을 권고한다. 그러나 타액이나 소변의 항체검사는 진단 정확도가 낮아 보편적 사용에 더 많은 연구가 필요하다¹⁸⁾.

4. *H. pylori* 감염과 소화기 질환

1) 만성 위염과 위암: *H. pylori*는 전정부 결절성 위염과 십이지장 궤양과 강한 연관성이 있다. 급성 위염은 일시적인 저산증으로 소화불량 증세를 보이며 감염전과를 촉진하고 일부 만성적인 저산증은 균 제거가 잘 되지 않게 한다. 위축성 위염, 위 벽세포 소실, 미주신경절단술, 프로톤펌프억제제 투여는 위산분비를 더욱 저하시킨다. 균은 IL-1 β 를 분비하여 위벽세포기능을 강력히 억제하여 위의 체부와 전체 위의 염증으로 과급, 위축성 위염으로 진행한다. 소아 연령에서도 전 암성 병변인 비가역적인 위축과 장 상피화생 보고들이 있어 제균 치료 범위를 확대하여 비가역적인 조직소전이 발생하기 전에 실시해야 한다는 의견들이 제기되고 있다. 위축소전의 범위와 중증도에 따라 위암의 발생위험이 5~90배 증가한다고 한다. *Cag A* 양성 균주나 IL-1 유전형질을 가진 균의 경우 위암의 위험도가 증가한다. Group I carcinogen인 *H. pylori*는 감염자의 약 1~2% (일본은 5%)에서만 위암이 발생한다. 위암 환자의 60~80%는 *H. pylori* 감염과 관련이 있으나 전정부 위염이나 십이지장 궤양에서는 위암이 잘 발생하지 않는다. 국내의 위암환자의 10~15%는 위암의 가족력이 있다고 한다. 또한 위암의 가족력이 있으면 위암의 발생률이 3배가 증가하며, 위암 환자의 직계가족에서 *H. pylori* 감염된 경우 위암의 발생이 5.3배 증가하는 것으로 알려져 있다. 최근 위암환자의 직계가족이 *H. pylori* 감염된 경우 제균치료를 추천한다¹³⁾. 그러나 비 감염자나 *H. pylori* 제균자는 위암의 발생률이 증가하지 않는다고 한다.

2) *H. pylori* 관련 소화성 궤양: *H. pylori*에 의한 만성 위염환자의 10~15%에서 궤양이 발생한다. *H. pylori* 감염은 궤양의 중요한 원인(십이지장 궤양의 65%, 위궤양의 32%)이나¹⁹⁾, 제균 치료 도입 후 재발률이 현저히 감소(65%에서 4%로)하였다²⁰⁾. 궤양은 전정부에서 체부로 이행되는 소만 부위와 십이지장 구부에 호발하며 *H. pylori* 감염이 있는 경우 3~10배 잘 발생

한다. 왜 위 전정부균 감염이 십이지장 궤양 발생에 중요한지 또 왜 소수 환자만 궤양이 발생하는지에 대해 잘 알려져 있지 않으나 위 전정부 염증으로 somatostatin을 분비하는 D세포가 감소하게 되고 십이지장 내 이소성 위 조직에 *H. pylori* 집락화 염증을 초래하여 위벽 세포 양이 증가하고 위산을 증가시켜 궤양이 발생된다. 십이지장 궤양이 없는 *H. pylori* 위염만 있는 경우 증상을 일으킨다는 증거가 현재까진 부족하다. 십이지장 궤양은 간헐적인 명치부 통증과 구토, 밤에 수면에서 깨게 하는 요인이다^{12,19,20}. 소아 증세는 성인 궤양처럼 전형적이지 않고 식이관련 증상은 십이지장 궤양환자의 50~75%로 나타낸다. 궤양은 출혈, 천공, 협착 등 합병증을 발생할 수 있으며 출혈은 궤양의 15~20%에서 발생(상부 위장관 출혈의 40%는 출혈성 궤양)하며 내시경으로 먼저 지혈 후 프로톤펌프억제제로 위산을 억제하고 급성기 이후 궤양의 원인을 파악해야 한다. 궤양 천공은 수술적 치료와 함께 위산억제제를 먼저 투여하고 이후 *H. pylori* 양성인 경우 제균 치료를 해야 한다. 위 유문부와 십이지장 구부 궤양은 출구 폐쇄, 협착, 반흔 등 일으킬 수 있으나 종양이 아닌 *H. pylori* 감염에 의한 협착은 제균 치료만으로도 부종과 염증이 소실되어 치료에 잘 반응한다.

3) Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) 림프종: 정상 위 점막은 림프조직이 없으나 거의 항상 *H. pylori* 감염에 대한 반응으로 단클론성 B 세포군이 증가한다. MALT 림프종은 감염자의 1% 이하 빈도로 발생하나 소아에서도 드물게 보고된다. 보통 다발성으로 위 전정부나 하부에 발생하며 조기(IE stage) MALT 림프종은 제균 치료에 75% (60~80%)가 완전 소실되므로 제균치료의 적응증이 되었다. 그러나 약 10%는 소량 잔존 종양으로 지속되고 나머지는 반응 없이 진행한다. 유전자 변이 t (11:18) (q21; q21), *API2-MALT1* 융합소견을 보이면 질병진행단계에 상관없이 제균 치료에 반응하지 않는다. 간혹 *H. heilmannii* 균주가 발견된다.

4) 기능성 소화불량 (non-ulcer dyspepsia): 만성 복통 소아에서 많게는 80%까지도 소화불량 증세를 호소한다. 아직 소화불량의 정의가 통일되지 않았으며 *H. pylori*와 관련성을 나타내는 연구보고들은 아직 제한점이 있다. 기능성 소화불량 환자의 *H. pylori* 감염(30~

60%)은 비 감염자와 차이가 없고 제균 치료의 비용-효과 측면을 고려할 때 제균치료의 장점이 분명치 않다. 궤양이 없는 소화불량 증세환자를 제균 치료함은, 특히 유병률이 낮은 지역은, 먼저 내시경 확인 후 치료 결정 방식이 적절하다. 대부분 환자에서 제균 치료 후 이런 증세의 소실은 수개월 이상 시간이 걸릴 수 있음을 인지해야 한다.

5) 반복성 복통과 *H. pylori* 감염: *H. pylori* 감염과 만성 반복성 복통의 명확한 관련성에 대한 증거는 부족하다. 다수 소아소화기 전문의들은 궤양이 없지만 *H. pylori* 감염이 확인된 만성 복통 환자에서 제균 치료 후 다수에서 복통이 호전되는 경험을 하며 이의 근거를 제시하기 위한 다수의 연구 보고들이 계속되고 있다. 국내에서 만성 복통 환자에서 *H. pylori* 감염군과 대조군 추적결과 치료 1년 후 양 군 모두 치료 여부와 무관하게 복통 호전을 보고하여 *H. pylori* 감염과 소아기 만성 복통과의 연관성이 관찰되지 않았다고 하였다²¹). 2009년까지 발표된 소아 복통과 *H. pylori* 관련된 연구를 분석(23 case control 연구, 14 cross sectional 연구, 1 전향적 코호트 연구)한 결과 Apley기준에 근거한 반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 연관성은 찾지 못했으나 만성 복통의 기준 언급이 없는 복통과 제균 치료 효과의 연관성(odd ratio 2.87 in 6 hospital-based study: odd ratio 0.99 in population based study)을 보고²²)하였으나 이는 3차 의료기관에 의뢰된 환자에 제한하였다. 국내 가이드라인은 소아 반복성 복통환자의 소화불량증세를 제균 치료로 기대해 볼 수 있으나 학문적 검증이 더 필요하다 하였다¹³). Maastricht III 보고는 반복성 복통 환자에 대해 *H. pylori* 감염여부를 검사해서 치료하는 적응증이 아니지만 다른 위장관 질환을 배제한 후에는 이에 대한 검사 시행 후 확인되면 치료를 고려 할 수 있다¹⁸)고 하였다.

5. *H. pylori* 감염 관련된 소화기 외 질환

1) 철 결핍성 빈혈: 철 결핍성 빈혈과 *H. pylori* 제균 치료 효과는 많은 연구가 진행되었으나 *H. pylori* 감염이 빈혈을 야기하는지 여부나 제균 치료나 감염 호전이 철 저장분을 회복하고 빈혈을 예방하는지에 대해 아직 여러 이견들이 있다. 영양 결핍이나 기저질환에 의한 빈혈과 *H. pylori* 감염에 의한 빈혈의 감별이 쉽지 않다.

H. pylori 감염시 빈혈 위험도가 증가하고 무작위 대조군 연구에서 제균 치료는 혈색소와 혈중 저장철을 개선하나 결과차이가 유의하진 않았다^{23,24}. 국내 초등학교의 혈청검사로 확인된 *H. pylori* 감염 소아(6~12세)의 저장철이 유의하게 낮았다¹⁴. 반면 인도의 영양부진 소아(6~10세)에서 철분과 비타민 B12의 강화효과 연구는 연관성을 증명하지 못했다²⁵. 빈혈은 내시경에서 육안적 출혈이나 잠혈 소실 없이도 위염에 의한 위산과 비타민 C 감소, 최근 제기되는 세균에 의한 lactoferrin 으로부터 철분 제거섭취 등에 의해 발생할 것으로 추측한다. 국내 대규모 역학조사연구²⁶와 무작위 대조군 연구²⁷는 *H. pylori* 감염과 다른 요인으로 설명되지 않은 반복성 철결핍 빈혈 관련성을 증명하였다. 철 결핍성 빈혈이 진단되면 먼저 철분치료를 하고 재발하거나 철분치료를 반응하지 않은 경우 *H. pylori* 감염을 확인하고 염증성 장질환 등 다른 원인을 제외한 후 제균 치료가 인정이 된다¹³.

2) 성장저하와 *H. pylori* 감염: *H. pylori* 감염과 성장저하와 관련성은 아직 논란이 계속되고 있다. 최근에는 *H. pylori* 감염 확인을 과거에는 혈청검사로 하였으나 최근 보다 정확한 요소호기검사나 내시경적 조직 진단검사로 증명하며 성장저하와 관련성에 대한 보고들이 나오고 있다. *H. pylori* 감염과 성장지연, 저 신장, 체중저하와 관련이 있다고 하기도 하나 신체계측치나 체질량지수와 상관성을 찾을 수 없고 관련성 보고도 아마 소화불량으로 인한 영양섭취 불균형이 원인일 것이란 추측하는 등 아직 서로 상반된 주장들이 제기되고 있다^{28,29}. 감염 유병률이 높은 지역은 *H. pylori* 감염-저산증-빈혈, 장염-영양결핍의 악순환고리로 인해 성장저하가 발생할 것으로 추정한다³⁰. 국내 사춘기 청소년에서 철 결핍성 빈혈과 *H. pylori* 감염이 있는 환자군의 체중이나 키가 그렇지 않은 군과 비교시 유의하게 낮음이 보고되었다. 특히 이런 결과는 대중의 주목을 받고 있다³¹.

3) 특발성 혈소판 감소증: 성인의 6개월 이상 지속되는 만성 특발성 혈소판 감소증이 *H. pylori* 제균 치료 후 혈소판 수치 증가를 보고하여 최근 제균치료가 추천된다¹³. 그 기전은 확실치 않으나 anti-cag A 항체와 혈소판에 대한 항체의 분자적 유사성, vWF에 세균이 결합하거나 항생제(macrolide)의 면역조절 효과 등으로 추측한다. 그러나 소아의 만성 특발성 감소증의 30%

정도는 성인(5%)과 달리 자연 회복되는 경향이 있고 제균 치료 후 혈소판 수 개선에 대한 소수 보고들이 있으나 아직 소아대상의 무작위 대조군 연구를 더 필요로 한다.

6. *H. pylori* 감염의 치료

1) 일차 제균요법: 국내 *H. pylori* 제균 치료의 적응증은 소화성 궤양, 위암의 가족력 있는 직계 가족의 감염, 다른 원인이 배제된 후 철분치료를 반응하지 않는 빈혈, MALT 림프종이다¹³. 위암 유병률이 높은 일본 헬리코박터 연구위원회는 2009년 3차 제균요법 지침 제정 시 확인된 모든 *H. pylori* 감염환자는 치료받아야 함을 권장수준 A로 결정하였다³². 그러나 국내는 제균치료 범위를 확대적용 중이나 아직은 적응증에 대해서만 인정하고 있다¹³. 국내는 상부위장관 증상은 있으나 내시경상 궤양이 없이 조직검사에서 발견된 *H. pylori* 감염의 제균치료를 대해 여러 이견이 있다. 미국과 유럽 소아 소화기학회는 궤양이 없이 조직검사로 확인된 감염에 대해 환아와 보호자에게 약물치료의 부작용과 장점에 대해 충분히 설명 후 동의를 얻은 경우 제균 치료를 고려해 볼 수 있다고 하였다³³. 복통, 구역구토, 소화장애 증상은 비특이적으로 소화기관 외 다른 원인으로 발생할 수 있어 적응증이 아닌 *H. pylori* “진단검사와 치료”로 인해 다른 중요한 원인을 놓치거나 진단의 지연을 초래해선 안 된다고 하였다.

Maastricht III 보고¹⁸)에 의하면 효과적인 제균 요법이란 제균 성공률이 적어도 80%가 되고 중요한 부작용이나 임상적으로 의미 있는 항생제내성을 일으키지 않아야 한다고 정하였다. 항생제 감수성이 있는 *H. pylori* 균도 100% 항생제만으로는 균의 제거가 되지 않는다. 이는 *H. pylori*가 위 점막의 낮은 산도의 틈새(niche)에 살기 때문이다. 충분한 항생제 용량과 세균에 영향을 미치는 적절한 환경을 제공하는 게 제균 성공에 필수적이다. 이런 역할을 하는 프로톤 펌프 억제제는 위 내 산도를 pH 5 이상으로 유지해야 위산에 약한 항생제를 안정화하여 위액 내 농도를 증가시켜 항생제에 대한 감수성을 증가시킨다. 제균 항생제인 클라리스로마이신과 테트라사이클린은 *H. pylori*의 리보솜 기능을 저해한다. 메트로니다졸과 퀴놀론은 세포의 DNA와 RNA에 작용한다. 아목시실린은 세포벽의 페니실린 결합단백

에 작용한다. 비스무스 염은 직접적인 세포독성을 가진다. 1998년 이후 프로톤 펌프억제제와 아목시실린, 클라리스로마이신을 혹은 비스무스 염과 아목시실린과 메트로니다졸을 1주 또는 2주 투여하는 3제 요법이 일차 제균치료로 자리잡았다. 제균 치료의 단점은 약물 비용과 부작용 발생 및 그 순응도 감소와 특히 내성균 출현이다. 표준 일차치료(프로톤 펌프 억제제와 아목시실린 및 클라리스로마이신 3제요법) 후 국내 소아 감염의 제균 성공률은 1998년 82%²⁰⁾, 2006년 74%³⁴⁾, 비스무스 염 근간 요법(비스무스, 아목시실린, 메트로니다졸) 제균율은 2006년 85%³⁴⁾였다. 유럽 소아소화기 다 기관 보고 또한 제균 성공률 60.5~94%로 보고하였다³⁵⁾. 소화성 궤양환자가 *cag A*, *vac A* s1 양성균에 많이 감염되어 있고 이 균이 항생제 치료에 잘 듣기 때문에 궤양환자에서 제균 성공률이 높다. 제균 치료기간이 1주와 2주 기간에 따른 제균 성공률은 유의한 차이를 보이고 있지 않아 단기기간보다 장기기간 치료시간은 환자 순응도를 감소시켜 제균실패의 위험이 증가할 수 있다.

2) 항생제 내성 *H. pylori*와 제균 치료 실패: 제균 요법 도입 후 전반적인 감염 유병률이 감소추세이나 최근 제균 실패율이 약 20% 이상까지 증가하고 있다. 이는 주로 항생제 내성균이 문제이나 환자 특성에 따른 제균율의 차이, 약물 순응도, 환자의 나이, 기저질환, 흡연 등도 관련 있다. 가장 중요한 항생제 내성 발생을 보면, 클라리스로마이신 내성은 *H. pylori*의 23S 리보솜 유전자의 무작위 돌연변이로 항생제와 결합을 방해해서 생긴다. 메트로니다졸 내성은 무작위 돌연변이가 *rdxA* gene을 불활성화시켜 항생제가 세균에 독성이 있는 형태로 대사되지 못하게 한다. 아목시실린 내성은 페니실린 결합단백 1의 아미노산 중 6개 치환 돌연변이로 생긴다. 그 중 클라리스로마이신은 잦은 호흡기 감염 치료에 따른 투여로 제균 요법 전부터 일차 내성 증가가 문제되고 메트로니다졸은 제균 치료 초기부터 내성 균주가 높았다. 클라리스로마이신 내성률은 국내는 2004년 18.5%³⁶⁾, 2003~2006년 33.3%, 2006~2009년 21.1%로 보고³⁷⁾되었다. 메트로니다졸 내성률(44.4%에서 5.3%로)은 감소하고 두 항생제 모두에 다제 내성 균주(33.3%에서 0%로)도 감소한 걸로 나오고 아목시실린이나 테트라사이클린 내성은 발견되지 않았다고 하였다³⁷⁾. 그러나 성인 연구결과는 다약제 내성 균주, ma-

crolide 계열 항생제 교차내성, 아목시실린과 클라리스로마이신 동시내성 균주도 증가 추세이며 치료실패 환자의 이차분리 균주의 내성률이 일차분리균주보다 5~10배 증가를 보여 소아에서 분리된 균주 연구가 더욱 필요할 것으로 보인다. 제균율이나 실패율은 연구센터와 지역에 따라 각기 다르게 나타나므로 일반화해서 해석하기에 주의해야 한다. 소아연령은 성장기를 고려하여 선택할 수 있는 항생제 종류가 제한되어 있다. *H. pylori* 유병률과 항생제 내성률이 높은 지역은 일차요법으로 클라리스로마이신 대신 비스무스염을 포함한 4제요법이 선택되기도 한다^{36~39)}. 제균 요법 시행 전 메트로니다졸 내성은 38%, 클라리스로마이신 내성은 55%까지 제균율을 감소시킨다⁴⁰⁾고 했다. 일반적으로 초기 일차 삼제요법에 실패한 경우 2차 치료로 비스무스 포함한 삼제 병합요법을 시도한다. 만약, 제균 실패시 프로톤펌프억제제를 추가한 4제 병합요법을 시도한다^{13,33)}. 일차치료에 실패시 제균 요법 기간은 2주를 추천한다.

3) 치료실패 후 구제요법: 높은 *H. pylori* 유병률과 20% 이상의 항생제 내성률을 보고하는 국내 여건상 소아에서 구제치료 실패 후 대책 수립이 중요하다. 4제요법 실패 후 *H. pylori* 내성균에 대한 구제요법은 특히 연령이 어린 소아청소년에서 대안이 부족한 실정이다. 성장기에 있는 특히 10세 이하에서 항생제 선택의 제한점이 있어 이들의 대책이 중요하다. 테트라사이클린은 8세 이상, 레보플록사신은 18세 이상에서 투여가 허용된다. 제균 치료 실패의 가장 큰 이유가 항생제 내성 균주에 의하므로 구제치료 실패 후 배양검사와 항생제 내성검사를 통한 약제 선택이 이론적으로 타당하고 유럽의 Maastricht III 보고는 구제치료 전 배양검사를 통한 항생제 내성검사를 추천하고 있다¹⁸⁾. 항생제 감수성 검사를 실시 후 결과에 따라 선택한 항생제를 통한 *H. pylori* 제균율이 높다³⁷⁾. 그러나 임상에서 실제 배양검사는 배양조건이 까다롭고 위 음성률도 높고 항생제 내성의 국제적 판정기준이 클라리스로마이신 외 아직 부족하며 실험실의 감수성 결과가 인체 내에서 제균 성공을 보장하지 못한다는 문제점으로 실행의 어려움이 있다. 그러므로 항생제 내성검사가 통상적으로 추천되기에 무리가 있을 수 있어 경험적인 항생제 선택에 따른 치료가 더 적절할 수도 있다고도 한다^{38,39,41)}. 항생제에

내성을 가진 *H. pylori* 군도 제균은 된다. 인체 내 메트로니다졸 내성은 고용량 투여로 극복할 수 있고, 다제 내성 군주 경우에도 고용량(정상 투여량의 2배)의 약제를 장기간(2주) 투여하여 성공하기도 한다⁴¹⁾. 성인의 Rifabutin 혹은 퀴놀론 계 포함 제균요법, 고용량의 아목시실린과 프로톤펌프억제제 2제 요법, 순차 치료 등이 구제요법으로 시도되고 있으나^{41~43)} 소아에 적용이 허용되지 않거나 연구가 아직 부족하여 더 많은 연구들을 필요로 한다.

4) 순차 치료(sequential therapy)의 효과: 최근 이태리 소아 대상으로 10일간의 순차치료가 기존의 일차 삼제요법보다 높은 제균율을 보고하였다. 프로톤 펌프억제제와 아목시실린(50 mg/kg, bid)을 첫 5일간 투여하여 위 내의 세균양을 감소시키고 세포벽을 약화시켜 약물 방출통로를 차단시켜 후반부 5일간 투여되는 3제 요법(프로톤펌프억제제, 클라리스로마이신, 메트로니다졸) 약물 농도를 증가시켜 남아있는 균을 제거한다. 퀴양이나 cag A 유무와 상관없이 일차삼제요법에 비해 우수한 제균율(75% vs 93%)을 보였다⁴²⁾. 순차치료는 군주가 항생제에 노출되기 전 군주 양을 감소시켜 돌연변이 확률을 최소화하기 위한 요법이다. 순차치료는 클라리스로마이신 내성균주의 제균에도 효과적이었다(80%)⁴³⁾. *H. pylori* 유병률과 내성균 비율이 지역마다 다르고 순차 치료약제가 바뀌는 과정에 순응도가 감소할 수 있고 여러 가지 항생제에 노출되어 치료 실패 후 구제요법의 대안이 부족하다는 문제점들이 있다. 그러므로 아직 순차치료가 일차 표준요법을 대체하기에 더 많은 연구가 필요하다.

7. 제균치료의 보조요법

1) 정장제 투여: 장 내 세균총의 생물학적 조절, 먹이계 조절작용을 가진 락토바실러스 군주는 각 특정 군주마다 특이적 길항작용을 가지고 있다. 정장제 생균은 *H. pylori*와 경쟁으로 군주 양을 감소시켜 위 내의 군주 양을 낮게 하여 위염을 호전시키고 약물 부작용을 감소시키는 것으로 보인다⁴⁴⁾. 일차 삼제요법에 락토바실러스 GG 투여는 유의한 장점을 보이지 않았으나 *S. boulardii*를 투여한 경우 유의한 제균률을 증가시키고 부작용도 감소시켰다. 소아대상의 연구 대상수가 너무 적어 더 많은 연구가 필요하다.

2) 미세영양소와 비타민 C: *H. pylori* 감염은 위산분비를 저하시켜 미세 영양소(철분, 비타민 B12, 엽산, 토코페롤, 비타민 C, 베타 카로틴)의 항상성에 영향을 미친다⁴⁵⁾. 감염 점막에서 지속적으로 생성되는 산화 라디칼로부터 *H. pylori* 군주를 보호하는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 활성산소의 scavenger 활성을 가진 항산화효소(superoxide dismutase, catalase, glutathion peroxidase), suppressor 효과를 가진 비타민 C와 E가 작용한다. 감염 환자에서 위 점막 비타민 C와 E가 감소했고 궤양발생 증가하나 비타민 E 공급으로 예방효과를 보였다. 이는 비타민 C가 산화 반응을 방지하며 활성산소를 제거, 위액 내 N-nitrosamine 양을 감소시키고 비타민 E를 환원시켜 군주 양을 감소시키고 성장을 억제하는 효과를 가진다. 비타민 E는 활성산소를 중화하고 지질의 과산화를 저해한다.

금속 이온의 항상성유지가 세균이 위 내 환경에 적응하는 데 아주 중요하다. 대사에 관여된 금속이온은 Ni, Cu, Zn, Fe, Mg이다. 니켈은 urease와 dehydrogenase의 보조인자이다. 구리는 electron transport, oxidase, hydroxylase의 보조인자이다. 2가 양이온(Fe, Zn, Cu)은 요소 분해효소 활성을 억제하고 Mg는 요소분해효소 분비를 억제한다. 아연은 균에 의한 점막 염증반응과 중성백혈구에 의한 과산화물 생성을 억제, 수산기 제거, NADPH 산화효소를 억제한다. 아연 결핍 시 산화반응과 염증이 증가한다. 궤양 환자에서 혈청 아연치가 감소되었고 염증이 증가하나 혈장에서 점막으로 아연이 이동하면서 궤양이 치유된다. 실험쥐 식이에 아연 보충으로 *H. pylori* 위염이 약화되었다^{46,47)}.

H. pylori 위염 환자의 위 내강의 비타민 C 농도는 감소되나 제균 후 다시 상승한다. 비타민 C는 심한 위축성 위염과 위암 위험률을 감소시킨다. *H. pylori* 감염 시 고농도의 비타민 C는 산화손상에서 중성구를 보호한다. 아직 위 점막 내 비타민 C 농도 변화가 어떻게 염증세포기능에 영향을 주는지 잘 알려져 있지 않다. 위 산도(pH)가 증가하면 디하이드로아스코르브산이 불안정해져 위산 저하증은 비타민 C 안정성과 이용률을 더 감소시킨다. 저개발국가들은 음식 내 비타민 C 섭취가 낮아 *H. pylori* 유병률이 더 높을 것이다. 비타민 C 결핍은 면역능 약화로 *H. pylori*가 만성 감염을 일으키게 될 것이다. 국내 소아환자의 전혈, 혈장, 위 액 내

비타민 C 농도와 *H. pylori* 감염의 중증도, 조직변화와 밀접한 관련이 있음을 보고하였다⁴⁸⁾. 최근 제균 요법에 항산화제 보충 투여로 제균율을 높이려는 시도가 이뤄지고 있다. *H. pylori* 제균율은 혈장의 비타민 C 농도가 낮은 환자에서 잘 이뤄지지 않고 고용량(5g씩 4주 투여)의 비타민 C 투여는 감염자의 30%에서 제균 효과가 있었다⁴⁹⁾. 비타민 C 투여로 항생제 투여 용량을 감소시켰거나 제균 성공률 증가, 항균효과를 보고하였다^{50,51)}. 비타민 C와 E를 함께 투여한 경우도 제균률을 유의하게 증가시켰다⁵²⁾. 반면에 비타민 C와 E를 제균요법에 병용 투여해도 제균율(59.1% vs 40%)이나 위염 소견의 차이가 없었고 메트로니다졸 감수성균은 오히려 일차 삼제 제균요법보다 비타민 투여군의 효과가 더 감소함(80% vs 53.1%, $p < 0.01$)을 보고했다⁵³⁾. 또한 감염균과 비 감염균의 비타민 C 농도 차이가 없었고 제균 치료 전후에도 변화 없다는 보고도 있으며⁵⁴⁾ 대부분 연구결과가 성인연구로 추후 더 많은 연구와 소아대상연구가 필요하다.

위축성 위염과 장피화생 감염환자의 점막 내 토코페롤 농도가 감소하고 제균치료 4주 후 위액과 혈청 비타민 E 농도의 변화는 없으나 위액 내 농도가 증가하기 시작해서 비타민 C와 E 공급은 위암발생을 감소시킬 것으로 추측 한다⁵⁵⁾.

8. 재감염

제균 치료 후 음성 전환을 확인 후 12개월 지나 다시 *H. pylori* 양성반응으로 전환하는 경우 재감염으로 정의한다. 선진국은 2% 이하, 개발도상국은 10% 이상 재감염률을 보인다⁵⁶⁾. 2008년 국내 성인의 혈청검사로 파악한 연간 재감염률은 2.94%/year였다. 재감염 판정 검사 순응도에 따라 재감염률의 차이가 발생할 수 있다. ¹³C-효소호기검사로 외국 2.3~12.8%, 국내 13.2%, 내시경 조직검사로 외국 20%, 국내 35.3%의 재감염이 보고⁵⁷⁾ 되었고 특히 복부 증상이 있는 경우 재감염률이 유의하게 높았다. 재감염은 제균 치료 실패로 인한 균의 일시적 억제 후 재활성화(recrudescence)와 구별이 필요하다. 대부분 재발은 재활성화를 의미하며 재발시 같은 균주가 생기고, 항생제 치료율이 낮고, 요소호기 검사상 경계수치, 치료 후 균이 발견되지 않아도 조직 학상 활동성 위염이 지속되기 때문에 실제 제균 되었기

보다 일시적으로 균이 억제된 후 다시 재발한 확률이 높다. 선진국과 개발도상국의 재발율 차이가 있지만 첫째 재발률은 비슷하다. 이는 개발도상국은 제균 치료 첫 해 이후 재발은 재감염이 주요한 요인이다. 재발은 일차감염 연령이 어리고 5세 이하의 감염된 어린 형제가 있을 때 더 높았다.

제균 치료를 받지 않은 7세 이하 *H. pylori* 감염환자가 다른 전신질환이나 *H. pylori*에 효과 있는 항생제를 1 코스 이상 투여 받은 경우 얻은 제균율은 10~11%였다⁵⁸⁾. 일차 *H. pylori* 감염 후 얻은 면역력은 제균 치료 후 감염의 재발예방 효과는 없었다.

9. 예방접종

*H. pylori*는 위조직 내 집락화 시 주로 Th1 세포염증 반응을 유도하므로 효과적인 예방접종은 체액성 면역이나 Th2 세포면역반응 유도에 의존한다. 점막 면역을 여러 점막 보조항원(cholera toxine, E.Coli heat labile toxin, Freund adjuvant)과 결합시켜 Th2 면역반응 유도 로 감염을 예방하고 치료 하려 한다. 만성 감염 동물실험에서 백신으로 위 감염이 상당히 치료되거나 항생제 효과를 증가시켰고 완전한 제균이 안되어도 치료용 예방접종이 유익함을 이미 증명하였다. 이는 세균수를 감소시켜 항생제 내성균 가능성을 줄일 수 있을 것이다. 아직 동물실험의 한계가 있으나 사전연구 인체에 대한 예방접종이 이미 시행되었고 추후 결과를 기다리고 있다⁵⁹⁾.

기질적 질환이 의심되는 만성 반복성 복통을 보이는 소아 청소년 환자, 특히 경고증세를 동반한 경우에는 자세한 진단적 검사가 필요하다. 이들의 가장 흔한 상부 위 장관의 기질적 질환은 위 식도역류성 식도염과 소화성 궤양 및 만성 위염이 주요하며 *H. pylori* 감염은 위 모든 복부 증세와 연관성이 있다. *H. pylori* 감염의 유병률은 감소 추세를 보이거나 항생제 내성에 의한 제균 실패율이 소아청소년 연령에서 급격히 증가하고 있다. 성장기의 소아 청소년의 제균 성공률을 높이기 위한 *H. pylori* 감염의 적절한 항생제 선택뿐 아니라 항생제 내성률을 감소시키기 위한 노력이 절대 필요한 시점이다. 그리고 제균 실패 후 구제요법 및 제균 성공률 증가를 위한 보조요법 등에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Seo JK, Chi JG, Kim EC. Gastrofiberscopic findings and *Helicobacter pylori* gastritis in children with recurrent abdominal pain. J Korean Pediatr Soc 1992;35:1646-55.
- 2) Kalach N, Bonkems P, Koletzko S, Mourad-Baars P, Shcherbakov P, Celinska-Cedro D, et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children-a prospective 1-month European multicenter study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:1174-81.
- 3) Thakkar K, Dorsey F, Gilger MA. Impact of endoscopy on management of chronic abdominal pain in children. Dig Dis Sci 2011;56:488-93.
- 4) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20; quiz 1943.
- 5) Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK; the Pediatric Practice Research Group. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood. A pediatric practice-based survey. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:150-4.
- 6) Kwon HJ, Yi DY, Ryoo E, Cho KH, Son DW, Tcha H. Prevalence and risk factors associated with esophagitis in children with abdominal pain. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;11:103-9.
- 7) Gold BD. Outcomes of pediatric gastroesophageal reflux disease: In the first year of life, childhood and adults. Oh, and should we really leave *Helicobacter pylori* alone? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:S33-9.
- 8) Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hasall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (EPSGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498-547.
- 9) Boccia G, Manguso F, Miele E, Buonavolontá R, Staiano A. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? Am J Gastroenterol 2007;102:1291-7.
- 10) Tam YH, Lee KH, To YF, Chan KW, Cheung ST. *Helicobacter pylori*-positive versus *Helicobacter pylori*-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48:299-305.
- 11) Oderda G, Mura S, Valori A, Brustia R. Idiopathic peptic ulcers in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48: 268-70.
- 12) Seo JK, Yang HR. Characteristic features of *H. pylori* infection in children. Hanyang Medical Reviews 2007;27: 64-75.
- 13) Kim NY, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009; 54:269-78.
- 14) Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:754-7.
- 15) Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: a ROS-inducing bacterial species in the stomach. Inflamm Res 2010;59:997-1003.
- 16) Ko JS, Chung JY, Bae SH, Kim EJ, Seo JK. Relation between recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* infection and the role of cag A and vac A in pediatric *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2001;37:167-12.
- 17) Ko JY, Kim YJ, Park HY, Choe YH, Jeon BH, Oh YJ et al. Genotypes of the *Helicobacter pylori* vac A signal sequence differ with age in Korea. Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res 2004;4:15-20.
- 18) Malferthiener P, Megraud F, Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maas-tricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-81.
- 19) Seo JK. Role of endoscopy in the diagnosis and management of peptic ulcer disease in children. Sin Paediatr J 1999;41:264-71.
- 20) Choe YH, Ko JS, Kim SY, Yoo YM, Seo JK. The eradication of *Helicobacter pylori* in the duodenal ulcer and the duodenal recurrence. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;1:30-6.
- 21) Na SY, Seo JK. *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. Korean J Pediatr Gastroenterol 2005;8:1-11.
- 22) Spee LAA, Madderom MB, Pijpers M, Leeuwen YV, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. Pediatrics 2010; 125:e651-69.
- 23) Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2010;45:665-76.
- 24) Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu

- LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-96.
- 25) Thankachan P, Muthayya S, Sierksma A, Eilander A, Thomas T, Duchateau GS, et al. *Helicobacter pylori* infection does not influence the efficacy of iron and vitamin B12 fortification in marginally nourished Indian children. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1101-7.
- 26) Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003;88:178.
- 27) Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4:135-9.
- 28) Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010;16:5181-94.
- 29) Kindermann A, Lopes AI. *Helicobacter pylori* in Pediatrics. *Helicobacter* 2009;14:S52-7.
- 30) Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood *Helicobacter pylori* infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics* 2007;119:e754-8.
- 31) Choe YH, Lee JE, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000;82:136-40.
- 32) Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
- 33) Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011-Publish Ahead of Print Version Available at <http://www.naspgan.org>.
- 34) Choi JG, Jang JY, Kim JS, Park HY, Choe YH, Kim KM. Efficacy of two triple eradication regimens in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Korean Med Sci* 2006;21:1037-40.
- 35) Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, Urruzuno P, Romano C, Gottrand F, et al. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH). *Helicobacter* 2007;12:150-6.
- 36) Ko JS, Yang HR, Seo JK. Detection of 23S rRNA mutation associated with clarithromycin resistance in children with *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:137-42.
- 37) Kim YM, Lee YJ, Oh SH, Sung H, Kim M, Kim KM. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean children. *Korean J Pediatr Gastroenterol* 2011;14:45-51.
- 38) Chiesa C, Pacifico L, Anania C, Poggiogalle E, Chiarelli F, Osborn JF. *Helicobacter pylori* therapy in children: overview and challenge. *Int J Immunopathol Experiment* 2010;23:405-16.
- 39) Orenstein SR. Clinical trials report: optimal treatment of *Helicobacter pylori* gastric infection in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:157-9.
- 40) Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45:68-76.
- 41) Schwarzer A, Urruzuno P, Iwanczak B, Martinez-Gomez ME, Kalach N, Roma-Giammikon E, et al. New effective treatment regimen for children infected with a double resistant *Helicobacter pylori* strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:424-8.
- 42) Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magista AM, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children; a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-9.
- 43) Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Margiotta M, Piscitelli D, Lorenzo L, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pediatr* 2010;157:228-32.
- 44) Lionetti E, Indrio F, Pavone L, Borrelli G, Cavallo L, Francavilla R. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter* 2010;15:79-87.
- 45) Akcam M. *Helicobacter pylori* and micronutrients. *Indian Pediatrics* 2010;47:119-26.
- 46) Dovhan J, Kljake K, Dodig-Curkovic K, Curković M, Volarević M, Marjanović K. *Helicobacter pylori*, zinc, and iron in oxidative stress-induced injury of gastric mucosa. *Mini Rev Med Chem* 2009;9:26-30.
- 47) Salgueiro J, Zubillaga M, Goldman C, Barrado A, Martinez Sarraque M, Leonardi N, et al. Review article: is there a link between micronutrient malnutrition and *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1029-34.
- 48) Park JH, Kim SY, Kim DW, Lee WG, Rhee KH, Youn HS. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and vitamin C levels in whole blood, plasma, and gastric

- juice in Korean children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:53-62.
- 49) Jarosz M, Dzieniszewski J, Dabrowska-Ufniaz E, Wartanowicz M, Ziemiński S, Reed PI. Effects of high dose vitamin C treatment on *Helicobacter pylori* infection and total vitamin C concentration in gastric juice. Euro J Cancer Prev 1998;7:449-54.
- 50) Chuang CH, Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Huang AH, Yang HB, et al. Adjuvant effect of vitamin C on Omeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Hepato-Gastroenterology 2007;54:320-4.
- 51) Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, Haghighzali M, Molaei M, Mohsenian N, et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. Dig Liver Dis 2009;41:644-7.
- 52) Sezikli M, Çetinkaya ZA, Sezikli H, Güzelbulut F, Tiftikçi A, Ince AT, et al. Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: Does supplementation with vitamin C and E increase the eradication rate? Helicobacter 2009;14:280-5.
- 53) Chuang CH, Sheu BS, Huang AH, Yang HB, Wu JJ. Vitamin C and E supplements to lansoprazole-amoxicillin-metronidazole triple therapy may reduce the eradication rate of metronidazole-susceptible *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2002;7:310-6.
- 54) Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, Mavrogeorgis A, Kalogeropoulos N, Giannikos N. *Helicobacter pylori* infection and gastric juice vitamin C levels; impact of eradication. Dig Dis Sci 1995;40:615-21.
- 55) Hep A, Posisilova J, Dolina J, Prasek J, Dite P. Levels of vitamins A, E, and C in serum and gastric juice in relation to gastric mucosa and occurrence of *Helicobacter pylori*. Vnit Lek 1998;44:396-9.
- 56) Zhang YY, Xia HH, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: 'true' re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication--worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:145-60.
- 57) Shim JO, Seo JK. *Helicobacter pylori* reinfection rate by a 13C-urea breath test and endoscopic biopsy tests in Korean children. Korean J Pediatr 2006;49:268-72.
- 58) Broussard CS, Goodman KJ, Phillips CV, Smith MA, Fischbach LA, Day RS, et al. Antibiotics taken for other illnesses and spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* infection in children. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18:722-9.
- 59) Kabir S. The current status of *Helicobacter pylori* vaccines: a review. Helicobacter 2007;12:89-102.