

EDITORIAL

우리나라 위 상피성 용종 발생의 원인적 인과성

이혁

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Causal Relationship: Development of Gastric Epithelial Polyp in Korea

Hyuk Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study (Korean J Gastroenterol 2019;74:17-29)

넓은 의미에서 위용종은 위의 점막에서 내강으로 향한 국한성 용기 병소를 총칭하지만 엄격하게는 위의 점막층에서 발생한 과증식성 또는 종양성 병변으로 정의하며 일반적으로는 양성 상피성 용종을 의미한다.¹ 위용종은 상부위장관 내시경 검사에서 우연히 관찰되며 유병률이 0.5-14%로 다양하게 보고되고 있다.² 이러한 양성 상피성 용종은 조직병리학적 측면에서 이질적이며 이는 위저선용종(fundic gland polyp), 과증식성 용종(hyperplastic polyp), 위선종(gastric adenoma) 등을 포함하고 있는데 흔하게 발견되는 용종은 과증식성 용종과 위저선용종이다.¹ 이러한 위용종의 발생률은 지역별로 차이가 있는데 우리나라의 연구에서는 과증식성 용종이 가장 흔한 것으로 되어 있지만 서구에서는 위저선용종이 흔한 것으로 보고된 바 있다.¹ 이러한 지역별 발생률의 차이를 통하여 이 두 가지 종류의 용종 발생의 환경적인 원인에 차이가 있음을 예상할 수 있으며 실제로 시간에 따른 위용종 종류의 분포가 변화하는 역학적 근거를 통하여 보다 명확하게 환경적 요인과 용종 간의 원인적 인과성을 유추해볼 수 있다.³ 환경적인 요인 중에서 가장 잘 알려져 있는 것이 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염과 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)의

사용이다.

과증식성 용종의 발생 원인은 명확히 알려져 있지 않지만 점막 손상 후 위점막 상피층의 지나친 증식으로 추정하고 있으며, *H. pylori* 감염 또는 자가면역성 위염 등과 관련이 많은데 전암성 상태인 위축성 위염과 같이 배경이 되는 위점막에 이상 소견이 있다는 점이 특징적이다.⁴ 이로 인하여 용종 주변 점막에서 종양이 발생할 위험이 증가되는 것으로 알려져 있고 용종 자체에서 발생하는 것보다 주변 점막에서 암이 발생할 위험이 더 높다. 과증식성 용종이 *H. pylori* 감염과 연관되어 있으므로 이에 대한 제균 치료의 임상적 효과가 보고되고 있는데, 국외의 연구에서 *H. pylori* 제균 치료로 70%까지 과증식성 용종이 감소되었다는 보고도 있으며, 서구의 진료지침에서 이러한 과증식성 용종에서 *H. pylori* 제균 치료를 권장하기도 한다.^{5,6}

위저선용종은 2-11%의 발생률로 보고가 되고 있는데 *H. pylori* 감염률이 낮고 장기적인 양성자펌프억제제 치료가 더 빈번한 서구에서 가장 흔한 용종으로, 이에 산발적으로 발생하는 용종(sporadic fundic gland polyp)과 가족성 선종성 용종증(Familial adenomatous polyposis syndrome)과 동반

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이혁, 06351, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Correspondence to: Hyuk Lee, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: leehyuk@skku.edu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4271-7205>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

된 용종 그리고 장기간의 양성자펌프억제제 사용과 연관된 용종이 있다.⁷ 특히, 장기간의 양성자펌프억제제 사용으로 인한 위저선용종의 발생이 제시가 되고 있는데 그 기전으로 약물로 인한 위산 분비의 억제나 고가스트린 수치에 의한 영양 효과 (trophic effect)에 의하여 벽세포의 돌출(parietal cell protrusion)이 발생한다는 것과 이런 돌출이 선협부(glandular isthmus)의 폐색을 유발하여 유출로(outflow)를 차단하게 되며 이로 인하여 위저선낭종(fundic gland cyst)이 발생되고 이런 낭종이 커지면서 위저선용종으로 진행될 수 있다는 기전이 알려져 있다.⁵ 또한 *H. pylori* 감염이 위저선용종 발생에 억제 효과를 보이는 것으로 추정하고 있는데 위저선용종이 *H. pylori* 감염 후에 조직학적으로 소멸하였음을 보고한 바가 있다.⁸ 한 연구에서 1년 이상 양성자펌프억제제를 복용하는 환자에서 위저선용종의 발생률이 4배까지 증가하는 것으로 나타났고, 특히 5년 이상 복용하는 경우에 발생률이 높게 나타났으며 다른 연구에서 양성자펌프억제제를 중단 후 3개월 후에 사라졌음을 보고한 바 있다.^{9,10} 국내의 한 증례보고에서도 1년 이상 오메프라졸을 복용한 후 발생한 위저선용종이 약제의 중단 후에 소멸된 것을 확인한 바가 있다.¹¹ 한 메타분석에서 위저선용종 환자군에서 유의하게 낮은 *H. pylori* 감염률을 제시하였고, 특징적으로 양성자펌프억제제 사용군에서 위저선용종의 높은 위험성 증가를 보고하였다(OR 2.46, 95% CI 1.42-4.27). 특히, 양성자펌프억제제를 최소 6개월 이상 사용한 환자군(OR 4.71, 95% CI 2.22-9.99)과 12개월 이상 사용한 환자군(OR 5.32, 95% CI 2.58-10.99)에서의 위저선용종 발생 위험도는 크게 증가하였다.⁷ 다른 메타분석에서도 1년 이상 양성자펌프억제제의 사용은 위저선용종의 발생 위험을 증가시키는 것으로 보고하였다(OR 2.45, 95% CI 1.24-4.83).¹² 그러나 대부분의 연구가 코호트 연구와 같은 관찰 연구라는 점에서 연관성에 대한 명확한 결론을 내리는데 한계가 있다. 게다가 많은 연구들에서 가능한 위험 요인에 대한 포괄적 분석을 시행하지 못하여 교란 변수에 의한 영향을 적절하게 배제하지 못한 문제도 있다.

이번에 발표가 된 원저에서는 우리나라의 다발성 상피성 용종에서 위저선용종과 과증식성 용종 환자의 다양한 임상역학 자료를 전향적으로 수집하고 이를 통하여 발생 위험 요인에 대한 분석을 수행하였다는데 의미가 있다.¹³ *H. pylori* 감염률이나 양성자펌프억제제 치료의 측면에서 서구와는 다른 우리나라의 임상적 현황에서 위 상피성 용종 발생의 위험 요인에 대한 분석은 중요하다. 이 연구에서 3년 동안 전향적으로 수집된 60명의 환자의 자료를 이용하여 분석을 하였을 때 위저선용종이 78%를 차지하여 가장 흔한 양성 상피성 종양으로 확인되었다. 이는 양성자펌프억제제 사용 빈도의 증가로 인한 질환의 유병률의 증가로 추정되지만 본 연구에서 양성자

펌프억제제에 관한 분석에서 이의 치료 여부와 위저선용종 발생 간의 유의한 관련성을 보이지 못하였다. 그런데 양성자펌프억제제 사용 기간에 따른 분포를 보면 위저선용종 발생의 위험 요소로 알려져 있는 1년 이상 장기적인 사용 환자군의 비율이 14.9%로 낮아 서구에 비하여 장기 양성자펌프억제제 치료의 빈도가 높지 않은 현황을 반영하고 있으며, 이는 혈중 가스트린 수치에 관한 결과에서도 정상 이상의 높은 가스트린 수치를 보이는 환자군의 비율이 15% 이내로 동일한 것으로 나타나고 있다. 그러나 비록 통계적으로 유의하지는 않지만 위저선용종 환자군에서 1년 이상 장기 양성자펌프억제제 치료의 비율이 과증식성 용종 환자군에 비하여 높은 경향을 시사하고 있어서 보다 많은 대상 환자군을 통한 분석을 하면 유의한 결과를 얻을 가능성이 있다. 또한 *H. pylori* 감염에 관하여 과거의 감염이나 제균 기왕력을 포함한 감염 양성 환자의 비율이 과증식성 용종군에서 유의하게 높았다(OR 15.38, 95% CI 3.58-65.97). 물론 과거의 제균 기왕력은 이전에 보고된 증례로부터 예상할 수 있듯이 용종의 소멸이나 발생과 관련이 있을 수 있기 때문에 이를 제외한 현재의 감염과의 관련성이 더욱 중요한데, 본 연구에서 현재 감염과 과증식성 용종 발생과의 관련성을 분석한 바에 의하면 일관된 결과를 제시하고 있다(OR 20.44, 95% CI 2.04-204.90). 이와 함께 과증식성 용종 환자군의 전정부와 체부에서 조직 생검한 결과 장상피화생이 동반된 비율이 각각 23.1%와 15.4%로 장상피화생 발생의 예가 없었던 위저선용종 환자군과 의미 있는 차이를 보였다.

이에 본 원저에서 저자들은 과증식성 용종은 *H. pylori* 감염으로 인한 염증으로부터 발생하는 것으로 결론을 내리고 있으며, 위저선용종의 환경적인 요인은 금번 연구에서는 명확하지 않다고 보고하였다. 그러나 양성자펌프억제제의 장기적인 사용이 늘어나고 있고 *H. pylori* 감염률이 감소하고 있는 우리나라 현실로 인하여 향후에 위저선용종의 발생률 증가가 서구의 수준으로 상당할 것으로 예상되며, 이러한 위험 요인의 변화는 보다 많은 대상군에 대한 분석을 통하여 제시가 가능할 것이다.

REFERENCES

1. Lee SW. Diagnosis and management of gastric polyps. Korean J Med 2016;90:307-312.
2. Zelter A, Fernández JL, Bilder C, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. Dig Dis Sci 2011;56:1743-1748.
3. Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1175-1180.
4. Markowski AR, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Patho-

- physiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol* 2016;22:8883-8891.
5. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:712-715.
 6. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B, British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. *Gut* 2010;59:1270-1276.
 7. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:915-925.
 8. Watanabe N, Seno H, Nakajima T, et al. Regression of fundic gland polyps following acquisition of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002;51:742-745.
 9. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, De Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1341-1348.
 10. Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol* 1998;110:615-621.
 11. Kim JS, Chae HS, Kim HK, et al. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:305-308.
 12. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1706-1719.e5.
 13. Jeong CY, Kim N, Lee HS, et al. Risk factors of multiple gastric polyps according to the histologic classification: prospective observational cohort study. *Korean J Gastroenterol* 2019;74:17-29.