

RESEARCH UPDATE

위암 환자의 직계 가족에서 위암 예방을 위한 헬리코박터 파일로리 제균 치료

양효준

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과

Helicobacter pylori Eradication Therapy to Prevent Gastric Cancer in First-degree Relatives of Gastric Cancer Patient

Hyo-Joon Yang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment (N Engl J Med 2020;382:427-436)

요약: 위암의 직계 가족력은 헬리코박터 파일로리 감염과 함께 위암의 주요 위험인자이다. 위암 직계 가족력이 있는 경우 위암 발생 위험이 증가하며, 직계 가족에서 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 경우 그 위험도가 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다.¹ 그러나 위암 환자의 직계 가족에서 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생을 실제로 낮출 수 있는지에 관한 근거는 부족하였다. 그 결과, 2013년 국내 가이드라인 및 2017년 Maastricht V 가이드라인에서는 위암의 직계 가족력이 있는 경우 헬리코박터 제균 치료를 권고하고 있으나^{2,3} 2017년 American College of Gastroenterology 가이드라인에서는 근거 부족으로 그러한 권고를 하지 않았다.⁴ 따라서 저자들은 위암 환자의 직계 가족에서 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생의 위험을 낮출 수 있는지 살펴보기 위한 무작위 이중 맹검 위약 대조 임상시험을 시행하였다.

이 연구는 헬리코박터 파일로리 감염이 있고 직계 가족 중 한 명 이상이 위암으로 진단된 40세 이상 65세 이하 1,838명

의 연구 참여자를 대상으로 하였다. 이들은 성별에 따라 층화하여, amoxicillin, clarithromycin, proton pump inhibitor 3제 요법을 7일간 투여받은 치료군과 위약을 투여받은 위약군으로 무작위 배정되었다. 참여자들은 이후 헬리코박터 제균 여부를 알지 못한 채로 2년 간격의 추적 위 내시경을 시행받았다. 일차 결과는 위암의 발생이었으며, 이차 결과로는 헬리코박터 제균 여부에 따른 위암의 발생, 전체 생존율 그리고 위선종의 발생을 살펴보았다.

결과를 살펴보면 총 1,676명이 일차 결과를 위한 modified intention-to-treat 분석에 포함되었으며, 중앙 추적 기간 9.2년(사분범위: 6.2-10.6년, 최대기간: 14.1년) 동안 치료군에서는 832명 중 10명(1.2%)에서 위암이 발생한 반면 위약군에서는 844명 중 23명(2.7%)에서 위암이 발생하였다(log-rank test, $p=0.03$). 이는 헬리코박터 제균 치료가 위암 환자의 직계 가족에서 위암 발생률을 55% 낮출 수 있으며(위험도 [hazard ratio] 0.45, 95% CI 0.21-0.94), 66명이 제균 치료를

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 양효준, 03181, 서울시 종로구 새문안로 29, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과

Correspondence to: Hyo-Joon Yang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea. Tel: +82-2-2001-8330, Fax: +82-2-2001-8360, E-mail: hyojoonyang@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0265-672X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

받으면 한 명의 위암 발생을 줄일 수 있다는 의미이다. 헬리코박터 제균 여부에 따라 비교하였을 때, 헬리코박터가 제균된 참여자 608명 중에서는 5명(0.8%)의 위암 환자만이 발생한 반면, 감염이 지속된 참여자 979명 중에서는 28명(2.9%)에서 위암 환자가 발생하여 헬리코박터가 제균되는 경우 위암 발생률을 73% 낮출 수 있었다(위험도 0.27, 95% CI 0.10-0.70). 한편, 두 군에서 진단된 위암은 모두 1기 혹은 2기로, 참여자 중에서 위암 관련 사망은 발생하지 않았으며, 두 군의 전체 생존율은 유의한 차이가 없었다. 두 군의 위선종 발생률에서도 유의한 차이가 없었다. 입맛의 변화, 구역, 설사, 복통 등이 치료 약제와 관련된 주된 부작용이었으며, 부작용 발생률은 치료군에서 53%로 위약군의 19%보다 유의하게 높았으나 ($p < 0.001$), 모두 경도의 부작용이었다.

해설: 1991년 헬리코박터 파일로리 감염과 위암의 연관성이 두 개의 환자 대조군 연구를 통하여 보고되고,^{5,6} 1994년 세계보건기구(World Health Organization)의 국제 암 연구 기관(International Agency for Research on Cancer)에 의하여 헬리코박터 파일로리가 위암의 제1발암원(group I carcinogen)으로 지정된 이래,⁷ 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생을 낮출 수 있는 것인지에 관한 오랜 논의와 연구들이 진행되어 왔다. 2004년과 2006년 중국에서 보고된 두 개의 무작위 임상시험에서는 각각 1,630명과 2,258명의 무증상 성인을 각각 7.5년간 추적 관찰하였음에도 불구하고 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생을 줄이는 경향을 보였을 뿐 통계적으로 유의한 결과를 보여주지는 못하였다.^{8,9} 일반 성인에서 헬리코박터 제균 치료가 위암의 발생을 줄일 수 있는지에 관한 연구는 이보다 더 많은 연인원의 추적 관찰이 필요하다고 여겨졌다. 2004년 시작된 본 연구는 이러한 맥락에서 시작되었다고 할 수 있다. 본 연구는 2년 전 같은 그룹에서 보고하였던 조기 위암의 내시경 절제술을 시행받은 환자를 대상으로 한 연구와 함께 ‘위암 발생의 고위험군’을 대상으로 한 연구이다.¹⁰ 위암 환자의 약 10%에서는 가족력이 있고, 위암 환자의 직계 가족은 식습관, 흡연, 헬리코박터 감염 등 비슷한 생활 환경을 공유하며, 유전적 요인에서도 위암 발생 자체와 관련된 인자뿐만 아니라 헬리코박터 감염에 대한 면역 반응과 관련된 인자들을 공유한다.¹¹ 또한 위암 환자의 직계 가족에서는 일반 인구집단보다 헬리코박터 파일로리 감염률이 더 높고, 위 점막의 전암성 변화도 더 많이 발생한다.¹² 그 결과 위암 직계 가족력이 있는 경우 위암 발생 위험이 2-3배 증가하며, 직계 가족에서 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 경우 위험도의 상승 효과로 위암 발생 위험이 5배 이상 증가하는 것으로 보고되었다.¹ 따라서, 위암의 가족력으로 인한 위암 발생 위험 증가는 헬리코박터 감염과 관련이 있을 것이라고 추정되었다. 본 연

구는 위암 발생의 고위험군을 대상으로 하였기 때문에 그 자체로는 많은 숫자이나 일반 성인을 대상으로 한 기존 연구보다는 적은 숫자인 1,676명을 대상으로 9.2년을 추적 관찰한 결과 헬리코박터 제균 치료가 위암의 직계 가족력이 있는 40-65세 성인에서 위암 발생 위험을 유의하게 낮출 수 있다는 신뢰도 있는 결과를 제시하였다.

본 연구 결과는 임상 진료 현장에서 두 가지 중요한 의미를 가진다. 본 연구에서 헬리코박터 제균 치료군이 위약군과 비교하여 위암 발생률이 55% 낮았으며, 특히 헬리코박터가 제균된 참여자에서는 감염이 지속된 참여자와 비교하여 위암 발생률이 73% 감소하였다. 현재 임상 가이드라인에서도 위암의 직계 가족력이 있는 경우 헬리코박터 제균 치료를 권고하고 있으나 근거수준도 중간이며 권고등급도 낮은 단계였다. 그러나, 본 연구를 근거로 앞으로는 임상 진료 현장에서 위암 환자를 대상으로 적극적으로 직계 가족들에 대한 헬리코박터 파일로리 감염 여부 확인 및 제균 치료(test-and-treat)를 권고해야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서 함께 주목해야 할 부분은 치료군과 위약군 모두 2년 간격으로 추적 위 내시경을 시행한 경우 진단된 모든 위암은 1기 혹은 2기였으며, 위암 관련 사망이 발생하지 않았다는 것이다. 따라서, 위암의 가족력이 있는 경우 추적 혹은 검진 위 내시경의 중요성은 여전히 강조되어야 하며, 헬리코박터 제균에 성공한 뒤에도 10년에 1% 정도의 위암 발생 위험이 남아 있다는 점이 강조되어야 할 것이다. 최근 점차 헬리코박터 항생제 내성으로 인한 제균 치료 실패가 증가하고 있는데, 헬리코박터 제균 치료에 실패한 경우에도 정기적인 추적 위 내시경을 통하여 위암의 조기 진단과 치료가 가능하며, 궁극적으로 위암 관련 사망을 감소시킬 수 있다는 점도 함께 강조되어야 할 것이다.

본 연구 결과에도 여전히 밝혀지지 않는 점들이 남아 있다. 첫째로, 본 연구는 위암 발생 위험이 증가하기 시작하는 40세 이상의 성인을 대상으로 하였는데, 위암 환자의 40세 미만의 젊은 자녀들에서도 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생 위험을 낮출 수 있는지에 대해서는 본 연구 결과만으로는 명확한 답을 제시하기 어렵다. 헬리코박터 감염이 점막 위축, 장상피화생 및 이형성을 거쳐 위암으로 진행한다는 가설¹³과 기존의 일반 성인을 대상으로 한 연구에서 헬리코박터 제균 치료가 점막 위축, 장상피화생 및 이형성 등 전암성 병변이 발생하지 않은 환자에서 위암 발생 위험을 감소시키는 효과가 컸다는 보고⁹를 근거로 할 때, 젊은 성인에서 제균 치료는 더 큰 위암 예방 효과로 이어질 것으로 기대할 수 있다. 그러나 이를 뒷받침할 수 있는 근거가 더 필요하다. 둘째로, 위암 가족력이 없는 일반 성인에서도 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생 위험을 줄일 수 있는지에 관하여 본 연구는 기존보다 한 걸음 나아간 답을 제시하였으나 여전히 분명한 답을 얻었다고 하기는

어렵다. 앞서 기술한 2000년대 연구들은 통계적으로 유의한 결과를 제시하지 못한 반면, 2014년 보고된 체계적 문헌고찰을 통한 6개 무작위 임상시험 결과의 메타분석에서는 헬리코박터 제균 치료가 위암 발생을 34% 낮출 수 있으며,¹⁴ 앞서 언급한 중국 Shandong 지방의 2,258명을 대상으로 한 무작위 임상시험의 15년 및 22년 추적 연구 결과에서는 위암 발생을 각각 39%와 52% 낮출 수 있다는 결과가 보고되었다.^{15,16} 현재 진행 중인 국내외 무작위 임상시험 결과가 보고되면 이에 관한 좀 더 신뢰도 있는 답변을 제시할 수 있을 것으로 기대 된다.¹⁷ 셋째로, 임상시험 결과와 별개로 이미 임상 진료 현장에서 광범위하게 헬리코박터 제균 치료가 이루어지고 있는 시대에 40세 이상 성인에게 2년 간격으로 제공되는 검진 위 내시경의 역할에 대한 논의가 가장 마지막 질문으로 남아 있다. 본 연구의 결과 대로 위암 가족력이 있는 40세 이상 성인에서는 헬리코박터 제균 치료의 성공 여부와 관계 없이 2년 간격의 위 내시경은 위암 관련 사망을 줄이는 데 매우 중요하다고 할 수 있다. 그러나 위암 가족력이 없는 성인 혹은 위암 가족력이 있더라도 20대에 헬리코박터 제균 치료가 시행된 경우에도 여전히 2년 간격의 위 내시경이 적합한지는 앞으로 밝혀져야 할 문제로 생각된다.

정리하면, 본 연구는 위암 환자의 직계 가족 중 40세 이상 65세 이하 성인을 대상으로 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암의 발생을 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 이로써 임상 진료 현장에서 위암 환자의 직계 가족에 대한 적극적인 헬리코박터 파일로리 감염 검사 및 치료에 대한 중요성이 강조된다고 할 수 있다. 나아가 일반인을 대상으로 한 헬리코박터 제균 치료가 위암의 발생을 감소시킬 수 있는지에 대하여 한 걸음 근접한 답을 얻었다고 할 수 있다. 본 연구 결과를 시작으로 앞으로 보고될 추가 연구 결과를 통하여 위암 검진과 관련된 진료 및 의료 정책에 본질적인 변화가 일어날 것으로 예상된다.

REFERENCES

1. Shin CM, Kim N, Yang HJ, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e34-e39.
2. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6-30.
4. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
6. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-1136.
7. IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
8. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
9. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
10. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-1095.
11. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med* 2016;31:1042-1053.
12. Nam JH, Choi IJ, Cho SJ, et al. *Helicobacter pylori* infection and histological changes in siblings of young gastric cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1157-1163.
13. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
14. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
15. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019;366:l5016.
16. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488-492.
17. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linq County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65:9-18.