

REVIEW ARTICLE

소화성궤양의 진단 및 치료: 현재와 미래

김병욱

가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease: Present and Future Perspective

Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Peptic ulcer disease is one of the most commonly encountered diseases in gastroenterology clinics. After the discovery of *Helicobacter pylori* by Warren and Marshall, it has been identified as the most important cause of peptic ulcer. Eradication of *H. pylori* markedly reduces the post-treatment recurrence rate of peptic ulcer. However, as human populations age, the incidence of cardiovascular and musculoskeletal diseases increases and consequent use of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs increases. Thus causes and presenting patterns of peptic ulcer have changed. In this review, I describe new diagnostic and therapeutic strategies for peptic ulcer disease and explore future perspectives. (Korean J Gastroenterol 2016;67:318-320)

Key Words: Peptic ulcer disease; Diagnosis; Treatment

서론

과거 소화성궤양은 스트레스, 약제 등이 원인이라고 생각하였으나, Warren과 Marshall의 *Helicobacter pylori* 발견 이후¹ *H. pylori* 감염이 소화성궤양 발생의 주된 원인으로 확인되었다. 이후 *H. pylori* 제균 치료가 소화성궤양의 치유 및 재발을 방지하는 데 가장 중요한 역할을 하게 되었다. 그러나 최근 인구 고령화와 함께 근골격계질환, 심혈관계 질환 증가 등으로 비스테로이드계 소염제 또는 아스피린 등의 사용이 증가하고, *H. pylori* 제균 치료의 증가, 위생상태의 개선 등으로 소화성궤양의 원인이 점차 변하고 있으며,² 출혈 등 소화성궤양 합병증의 양상도 변하고 있다.

본 논문에서는 앞의 3개 논문에서 다루지 않은 내용과 함께 이러한 원인 변화 등에 따른 현 시점에서의 소화성궤양의 진단 및 치료법을 고찰하고 미래에 어떻게 변할지 예측해 보고자 한다.

본론

1. 소화성궤양의 진단

소화성궤양을 진단하는 가장 중요한 검사는 상부소화관 내시경검사인데, 아직까지 내시경검사를 대체할 수 있는 완벽한 방법은 없다. 그러나 상부위장관 조영술은 소화성궤양의 합병증으로 폐쇄가 발생하였을 때 형태를 이해하는 데 일부 도움이 될 수 있다.

소화성궤양은 원인에 따라 크게 *H. pylori* 감염에 의한 소화성궤양, 비스테로이드계 소염제에 의한 소화성궤양, 원인 불명의 소화성궤양으로 분류할 수 있다. *H. pylori* 감염을 확인하는 검사는 내시경을 이용하는 침습적인 방법과 그 이외의 비침습적인 방법으로 나눌 수 있다. 비스테로이드계 소염제에 의한 소화성궤양은 환자의 약물 복용력에 기초하고 있으며, 원인 불명의 소화성궤양은 이 두 가지 상황과 궤양을 유발하

© 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: 김병욱, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Byung-Wook Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongso-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: gastro@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 드문 원인이 모두 배제되었을 때 진단할 수 있다. 소화관의 궤양을 유발하는 드문 원인으로는 감염 질환이나 전신적 질환이 있다. 감염 질환은 *H. pylori* 이외의 *Helicobacter* 군, 결핵, 매독, 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 단순포진 바이러스, 곰팡이 감염 등이 있다.³ 전신적 질환은 크론병, 호산구위장관염(eosinophilic gastroenteritis), 아밀로이드증(amyloidosis), 비만세포증(mastocytosis), 사르코이드증(sarcoidosis), 혈관염 등이 있고, 졸링거-엘리스증후군과 같은 질환도 생각해야 한다.³ 또한 위선암이나 림프종과 같은 악성 질환도 간혹 양성 소화성궤양과 구분되지 않는 경우가 있으므로 적절한 조직 생검을 통하여 이를 배제하는 것도 필요하다.

H. pylori 감염을 진단방법은 지속적으로 개발되고 있는데, 특히 비침습적인 방법으로 *H. pylori* 감염을 진단하기 위한 방법들이 계속 발전하고 있다. 또한 확대내시경과 영상 증강을 이용하여 추가 검사를 하지 않고 내시경 영상만으로도 *H. pylori* 감염을 진단하고자 하는 노력이 계속 이루어지고 있다.⁴ 소화성궤양의 약 70%가 *H. pylori* 감염과 연관성이 있다고 알려져 있어, 소화성궤양 환자에서 *H. pylori* 감염을 진단하는 것은 필수적이므로 앞으로도 이러한 노력은 계속될 것으로 생각한다.

H. pylori 균주의 항생제에 대한 내성을 확인하는 것은 대부분 배양 검사를 통해 이루어지지만, 최근에는 배양을 하지 않고 분자생물학적인 방법으로 항생제 내성을 확인하는 방법이 개발되어 실제 임상에서 활용하고 있다.⁵ 현재까지는 클라리스로마이신(clarithromycin)에 대한 내성 검사만이 가능하지만 *H. pylori* 제균 치료를 위해 사용하는 다른 항생제까지도 확대할 수 있기를 기대해 본다.

2. *H. pylori* 제균 치료

H. pylori 제균 치료의 가장 큰 문제점은 클라리스로마이신, 메트로니다졸(metronidazole) 등의 항생제에 대한 내성균이 증가하고 있다는 사실이다. 경험적 치료로 이러한 항생제 내성을 완벽하게 극복하기는 어렵지만 순차 치료, 동시 치료, 혼합 치료 등이 계속 시도되고 있으며, 한 메타분석에서 순차 치료와 동시 치료의 제균율은 차이가 없었다.⁶ 궁극적으로 경험적 치료보다는 항생제 내성 여부를 확인한 후 시행하는 맞춤형 치료로 바뀔 가능성을 예상해 본다.

H. pylori 제균을 향상 위한 노력으로 프로바이오틱(probiotic)이나 천연물(natural product)를 추가한 방법들이 소개되었다. 프로바이오틱이 *H. pylori* 제균율을 향상시키는가에 대한 메타분석이 다양하게 있었는데, 아직 의견이 분분하다.^{7,8} 카테킨(catechin) 복합물을 포함하는 녹차, 폴리페놀(polyphenol)을 포함하는 생강, 크랜베리, 카제인(casein)을 포함하는 유제품 등 다양한 천연물을 이용하여 *H. pylori*의

억제 또는 제균 요법에 추가한 연구들이 있었으나 아직 근거 수준은 미약하다.⁹ 그러나 제균 요법에 이용되는 약제는 대부분 양성자펌프억제제와 항생제로 구성되어 있어 부작용을 겪을 가능성이 높는데, 이러한 프로바이오틱이나 천연물을 추가할 경우 부작용을 줄일 가능성이 높다고 알려져 있어⁹ 환자들의 순응도를 높이는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

3. 소화성궤양 치유의 새로운 시도

현재까지 소화성궤양의 치유를 유도하는 데 가장 효과적인 약제는 양성자펌프억제제인데, 주된 작용 기전은 위 내 pH 상승으로 재생 상피가 위산, 펩신 등에 의해 손상되지 않도록 하여 쉽게 자라날 수 있도록 하는 것이다.¹⁰ 그러나 양성자펌프억제제를 장기간 투여하면 혈청 가스트린(gastrin)이 증가하고 enterochromaffin형 세포(enterochromaffin-like cell, ECL cell)의 과증식을 유발할 수 있다. 또한 H₂ 차단제는 장기간 투여해도 소화성궤양이 재발하는 경우가 많아 다른 표지자를 찾는 연구가 지속되고 있다.

최근 소화관에서 도파민이 성장인자의 발현을 억제하여 혈관 형성을 촉진하고 궤양의 치유에 도움이 될 수 있다는 보고가 있었으나,¹¹ 반대의 결과를 보인 연구도 있어¹² 아직 근거가 더 필요하다. 콜레시스토키닌(cholecystokinin, CCK)은 위산 분비를 촉진하는 gastrin-releasing peptide를 억제하는 역할을 하는데, 한 연구에서 콜레시스토키닌 투여 후 위 내 pH가 6.5 이상으로 상승하는 것을 확인하였으나,¹³ 약제로 개발되기 위해서는 추가 연구가 더 필요하다.

소화성궤양이 치유되기 위해서는 궤양 변연부에서 재생 상피가 궤양의 기저부로 자라는데, 이때 다양한 성장인자가 작용한다. 대표적인 성장인자는 epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 있다.¹⁴ 이러한 성장인자와 tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1)과 같은 사이토카인(cytokine)이 같이 작용하면서 섬유모세포(fibroblast)가 모여 육아조직(granulation tissue)을 형성하도록 한다. 이때 작용하는 여러 가지 성장인자를 촉진하는 유전자 치료(gene therapy) 방법이 동물실험에서 이루어지고 있다.¹⁵ 또한 염증을 억제하는 것으로 알려진 curcumin을 동물에 투여하여 소화성궤양의 치유를 촉진시키는 방법도 소개되었다.¹⁶

결론

향후 소화성궤양 연구의 초점은 *H. pylori*의 항생제 내성을 극복할 수 있는 치료 방법 개발과 비스테로이드계 소염제 또는 아스피린 등을 장기간 복용할 때 동반되는 소화성궤양을

예방하는 치료에 초점이 맞춰질 것으로 생각한다. 또한 *H. pylori*에 대한 백신 개발이 이루어진다면 소화성궤양의 발생을 획기적으로 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
2. Tan HJ, Goh KL. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Asia. *J Dig Dis* 2008;9:186-189.
3. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med* 2015;30:559-570.
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
5. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:477-480.
6. Kim JS, Park SM, Kim BW. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1338-1345.
7. Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:23522.
8. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.
9. Takeuchi H, Trang VT, Morimoto N, Nishida Y, Matsumura Y, Sugiura T. Natural products and food components with anti-*Helicobacter pylori* activities. *World J Gastroenterol* 2014;20:8971-8978.
10. Yamamoto O, Okada Y, Okabe S. Effects of a proton pump inhibitor, omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosions in rats. *Dig Dis Sci* 1984;29:394-401.
11. Sikiric P, Rotkvic I, Mise S, et al. Dopamine agonists prevent duodenal ulcer relapse. A comparative study with famotidine and cimetidine. *Dig Dis Sci* 1991;36:905-910.
12. Nishikawa K, Amagase K, Takeuchi K. Effect of dopamine on the healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *Inflammopharmacology* 2007;15:209-213.
13. Konturek JW. Cholecystokinin in the control of gastric acid and plasma gastrin and somatostatin secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol* 1994;45(4 Suppl 1):3-66.
14. Milani S, Calabrò A. Role of growth factors and their receptors in gastric ulcer healing. *Microsc Res Tech* 2001;53:360-371.
15. Deng X, Szabo S, Khomenko T, Jadus MR, Yoshida M. Gene therapy with adenoviral plasmids or naked DNA of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor accelerates healing of duodenal ulcer in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:982-988.
16. He P, Zhou R, Hu G, et al. Curcumin-induced histone acetylation inhibition improves stress-induced gastric ulcer disease in rats. *Mol Med Rep* 2015;11:1911-1916.