

## 조기위암으로 내시경 점막절제술을 시행받은 후 *H. pylori*를 제거하면 위암 예방효과가 있는가?

(Effect of Eradication of *Helicobacter pylori* on Incidence of Metachronous Gastric Carcinoma after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: An Open-label, Randomised Controlled Trial. Lancet 2008;372:392-397)

**요약:** *Helicobacter pylori* 감염이 위암과 연관되었다는 사실은 이미 알려져 있으나, 만성 감염자를 제거치료하였을 경우 위암이 예방되는지에 대해서는 아직 불명확하다. 이번 연구는 *H. pylori* 제거로 위암을 예방할 수 있는지 여부를 위암의 고위험군인 조기위암으로 내시경 점막절제술을 시행받은 환자들을 대상으로 연구한 첫 번째 무작위대조군 연구(randomized controlled trial)이다.

위암의 발생률이 높은 지역인 일본에서 수행된 연구로 총 51개 병원에서 연구에 참여하였으며, 연구대상자는 조기위암으로 내시경 점막절제술을 시행받을 예정이거나, 이미 시행받고 추적검사 중인 *H. pylori* 감염자들이었고, 제외 기준은 *H. pylori* 비감염자, 위수술 병력, 내시경 점막절제술 시술 후 연구 참여 전에 새로운 위암이 진단된 경우 등이었다. *H. pylori* 감염 유무 판정을 위한 방법으로는 위전정부 대만의 2곳, 상부체부의 대만 2곳, 하부체부 소만 1곳에서 신속 요소검사(rapid urease test) 및 조직 검사를 시행하였고, 적어도 하나 이상의 검사에서 양성인 경우 *H. pylori*에 감염된 것으로 하였다. 또한 조직 검사를 통해 점막 위축(atrophy)의 중증도를 Sydney system<sup>1</sup>을 따라 등급화하고, 장상피화생 여부를 확인하였다. 무작위배정 후 제균군은 lansoprazole 30 mg, amoxicillin 750 mg, clarithromycin 200 mg을 하루 2회씩 1주일간 복용하였고, 비제균군은 항생제 처방 없이 일반적인 치료만을 받았으며 위약(placebo)을 사용하지 않은 open-label trial이었다. 추적검사는 무작위배정 후 6개월, 1년, 2년, 3년째에 시행하였다. 위암의 병리학적인 기준은 Vienna classification의 category 4, 5였다.<sup>2</sup> 내시경 점막절제술 절제부위에서 위암이 발견되는 경우 잔존암으로, 그 이외 부위에서 위암이 발견되는 경우 이시 위암(metachronous gastric carcinoma)으로 판정하였다.

무작위배정된 544명 중 75% (n=380)에서 위체부에 중등도 이상의 위선위축(atrophy)을 가지고 있었고, 49% (n=247)에서 체부에 장상피화생(intestinal metaplasia)을 가지고 있었다. 제균군에서 *H. pylori*의 제균율은 75%였고, 비제균군의 5%에서 추적기간 중의 *H. pylori* 자연소실이 관찰되었다. 무작위배정 후 505명이 최소한 한 번 이상의 추적검사를 받았

다. 중도탈락자를 제외한 추적기간(days: median, range)은 제균군이 1,076 (34-1,277), 비제균군이 1,041 (48-1,270)이었다. 제균군의 52%와 비제균군의 45%가 연구계획에 따라 내시경검사를 받았고, 추적기간 3년이 끝나는 시점에서 내시경을 시행받은 비율은 제균군 66%, 비제균군 63%였다.

추적기간 동안 33명(제균군 9명, 비제균군 24명)에서 이시성 위암이 발견되어 제균군의 이시성 위암에 대한 Hazard ratio는 0.353 (95% CI 0.161-0.775, p=0.009)이었다. 무작위배정 후 최소한 한 번 이상 검사를 받은 자들만으로 한정하여 분석하였을 때(modified intention-to-treat) 제균군의 이시성 위암에 대한 Hazard ratio는 0.339 (95% CI 0.157-0.729, p=0.003)이었다. 이시성 위암이 발견된 제균군과 비제균군 환자들 간의 나이, 성별, 이시성 위암의 크기 및 위치, 조직분류, 침윤 깊이에 차이가 없었다.

**해설:** *H. pylori*가 위암의 원인 인자인 type 1 carcinogen으로 언급된 지 15년이 지난 지금에도 위암 예방책으로서의 *H. pylori* 제거치료에 대한 자료는 불충분하다.<sup>3</sup> 중국에서 1,630명의 무증상 감염자를 대상으로 수행된 이중맹검 무작위배정 대조군 연구(double-blind randomized controlled study)에서 *H. pylori* 제거으로 위암 발생률을 유의하게 줄이지 못했고,<sup>4</sup> 위암 발생률을 2차 연구목표(secondary endpoint)로 설정한 4개의 무작위배정 연구를 meta-analysis한 보고에도 odds ratio는 0.67 (95% CI 0.42-1.07)로서 유의한 차이를 보이지 못했다.<sup>5</sup>

위암 발생의 고위험군인 조기위암으로 내시경 절제술을 시행받은 환자들에게서도 위암 예방을 위한 *H. pylori* 제거치료에 대한 근거가 불충분하다. European Helicobacter Study Group 권고안에서는 위암 절제 후 *H. pylori* 제거치료를 권고하고 있으나, 그 근거는 individual case-control studies (scientific evidence level 3b)에 근거하고 있다.<sup>6</sup> Uemura 등은 조기위암으로 내시경 절제술을 시행받은 132명을 대상으로 제균군(n=65)과 비제균군(n=67)으로 임의배정 후 3년 경과 시에 비제균군에서만 위암이 9% (n=6)에서 발생하였다고 보고한 바 있다(p=0.011).<sup>7</sup> 하지만, 연구 참여 시점의 감염

상태를 대변할 수 없는 혈청학적인 방법(serology)을 사용하여 *H. pylori* 감염 여부를 확인하였고, 임의배정(non-randomized)의 한계가 있었다. 내시경 절제술을 시행받은 조기위암 환자들을 대상으로 시행한 다른 후향 연구에서는 제균군에서 2% (8/356), 비제균군에서 5% (129/2469)에서 이시 위암이 발견되었으나( $p=0.021$ ) 후향 연구로 제균군의 대상자 수가 비제균군의 14.4%에 불과하였다.<sup>8</sup>

이 연구는 조기위암으로 내시경 점막절제술을 시행받은 환자들을 대상으로 시행한 첫 전향 무작위배정 연구(prospective, randomized controlled study)로서 의의가 있다. 즉, 추적기간 3년 동안 33명(제균군 9명, 비제균군 24명)에서 이시 위암이 발견되어 제균군의 이시 위암에 대한 Hazard ratio는 0.339 (95% CI 0.157-0.729,  $p=0.003$ )이었다. 조기위암으로 내시경 점막절제술을 시행받은 환자들은 향후 위암이 발생할 가능성이 매우 높은 집단이며<sup>9</sup> 위암의 전구 병변(위축성 변화, 장상피화생, 형성이상)을 동반하고 있을 가능성 이 매우 높다.<sup>10</sup> Wong 등<sup>4</sup>의 연구에서는 위암의 전구 병변이 없었던 무증상 *H. pylori* 감염자에서 제균 치료로 위암 발생률을 줄인 결과는 달리 전체 대상자의 75%가 중등도 이상의 위축 위염을 갖고 있는 집단을 대상으로 *H. pylori* 제균 치료가 위암 발생률을 줄일 수 있다는 가능성을 보여준 것이다.

이 연구의 한계점은 첫째, 제균 후 발견되는 위암은 모두 이시 위암으로 판정하였으나, 제균 후 첫 1년 내에 발견되는 위암은 내시경 점막절제술 시술 시 존재하였으나 발견하지 못한 동시 위암(synchronous cancer)일 가능성이 매우 높다. 이에 따라 이 연구의 이시 위암 누적발생률을 표시한 Kaplan-Meier 분석 그림에서 제균 후 첫 1년까지의 위암 발생률을 제외한다면 제균군과 비제균군 간의 위암발생률의 차이가 없을 가능성이 높다. 둘째, 위약(placebo)을 사용하지 않은 open-label trial이었다. 이 논문의 저자들도 지적한 바와 같이 공개적인 대조군 선정은 이시 위암을 찾기 위한 observation bias 가능성이 존재한다. 실제로 이 연구의 이시 위암 누적발생률을 표시한 Kaplan-Meier 분석 그림에서 연구 종료 시점(추적기간 3년 후)에 비제균군에서만 이시 위암의 발생률이 급격히 높아지는 것을 관찰할 수 있다.

이 연구의 의문점으로 남는 점은 첫째, 전향 무작위배정 대조군 연구에서는 intention-to-treat 분석과 per-protocol 분석을 같이 시행하는 것이 일반적이지만, 이 연구에서는 intention-to-treat 분석만을 시행하였다. 즉, 연구 종료 시 제균군의 *H. pylori* 제균율은 75%, 비제균군의 *H. pylori* 소실률은 5%로 확인되었으나, 최종 *H. pylori* 감염의 소실 여부에 따른 이시 위암의 발생률(per-protocol analysis)이 언급되어있지 않다. 둘째, 무증상 *H. pylori* 감염자를 대상으로 시행된 중국에서의 대단위 무작위배정 대조군 연구에서 위암

의 전구 병변(위축성 변화, 장상피화생, 형성이상)이 없었던 경우 제균치료로 위암 발생률을 낮춘 보고가 있다( $p=0.02$ ).<sup>4</sup> 이 연구 역시 연구 시작 시점에서 Sydney system<sup>1</sup>에 따라 위암의 전구 병변을 확인하였으나, 전구 병변 유무에 따른 이시 위암의 발생률을 분석하지 않았다. 이 연구 시작 시점에 위체부에 위암의 전구병변이 존재하는 비율이 높았음에도 불구하고(중등도 이상의 위축성 위염 75%, 장상피화생 49%) 제균 효과가 있었음을 고려할 때, 위암의 전구병변 유무에 따른 분석을 하지 않은 아쉬움이 있다.

*H. pylori* 제균을 통한 위암의 예방 여부를 알기 위한 연구는 연구 참가에 동의할 다수의 연구대상자와 장기간의 시간을 필요로 하는 시도되며 어려운 연구이다. 이번 연구는 앞에서 기술한 여러 한계점이 있으나 위암의 고위험군(조기 위암으로 내시경 점막절제술을 시행받은 환자)을 대상으로 시행한 첫 전향 무작위배정 대조군 연구의 결과로서 의의가 있으며, 추후 한계점들을 보완한 연구들이 발표되기를 기대 한다.

(정리: 국립암센터 위암센터 김찬규)

## 참고문헌

- Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:223-234.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47: 251-255.
- International Agency for Research on Cancer. 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.
- 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.
- Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:133-141.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer

- Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:639-642.
- 8. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(suppl 4):214-218.
  - 9. Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, Hirasaki S, Hyodo I. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. Endoscopy 2005;37:990-993.
  - 10. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenterol 2005;11:791-796.