

국내에서 소화성궤양의 위험 인자는?

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

남형석 · 김광하

Risk Factors of Peptic Ulcer Disease in Korea

Hyung Seok Nam, M.D. and Gwang Ha Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

— 220쪽 논문에 대한 논평임 —

일반적으로 소화성궤양의 위험 인자로 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염과 비스테로이드성 진통소염제(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)가 가장 중요하며, 이 외에도 흡연, 음주, 스트레스, 기타 위산이 많이 분비되는 병적 상태도 소화성궤양의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 실제로 소화성궤양 발생의 위험 인자에 대해서는 서구를 중심으로 진행된 많은 역학 연구들에서 NSAIDs 또는 *H. pylori* 감염이 소화성궤양 발생 위험을 3-4배 정도 증가시킨다고 보고하였으나, 소화성궤양 또는 궤양과 관련한 합병증의 발생에 있어서 NSAID와 *H. pylori* 감염이 각각 개별적인 역할을 하는지 아니면 상호 복합적인 영향을 미치는 지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.^{1,2} 하지만 소화성궤양 및 동반된 상부위장관 합병증의 위험 요인에 대한 메타 연구 결과를 살펴보면, NSAIDs, *H. pylori*, 흡연, 이 세 가지가 주된 위험 인자로 알려져 있다.³ 저자들은 흡연 단독으로는 소화성궤양 발생에 영향을 거의 미치지 않으며 *H. pylori*가 가장 중요한 독립인자임을 시사하면서 결국 소화성궤양 또는 동반된 상부위장관 합병증의 89-95%가 이들 세 가지 요인에 의한 것으로 설명하였다.³ 이 외에도 심리적인 스트레스, 염분 섭취 정도, 저섬유 식이습관, 음주, 유전적 소인 및 과다위산분비와 같은 병태생리학적인 상황 등도 가능한 원인 인자로 보고하였으나 메타 분석에는 이용되지 않았었다. 또 다

른 메타 연구 분석에 의해서도 소화성궤양과 궤양 출혈에 대해 NSAIDs와 *H. pylori*가 각각 독립적인 위험 인자임을 확인하였다.⁴ 이번 호에 게재된 Kim 등⁵의 연구에서도 *H. pylori*, 4주 내 NSAIDs 사용, 흡연이 소화성궤양 발생의 주요 위험인자였으며, 이외에 남자가 여자에 비해 소화성궤양의 위험도가 높았다.

H. pylori 감염이 소화성궤양을 일으킨다는 직접적인 증거는 아직 없지만, 십이지장궤양 환자의 73-100%, 위궤양 환자의 65-100%에서 *H. pylori* 감염이 증명되고 제균 치료 시위의 만성 염증이 감소되어 소화성궤양의 재발률도 낮아진다는 간접적인 증거에 근거하여 아스피린을 포함하는 NSAIDs와 함께 소화성궤양의 주된 발생 원인으로 인정되고 있다. 전통적으로 소화성궤양은 위산분비억제제 사용만으로도 궤양이 치유되지만, *H. pylori* 감염이 동반된 경우 *H. pylori* 제균 치료를 병행하지 않으면 궤양의 재발률이 높으나 제균 후에는 소화성궤양의 재발 및 합병증이 줄고 만성 활동성위염이 호전되어 삶의 질 또한 향상되는 것으로 알려져 있다.⁶ 최근 몇몇 보고에서는 합병증이 동반되지 않은 소화성궤양 치료에 대해 *H. pylori* 제균 후 연속적인 위산 분비 억제제를 투여하였을 경우와 투여하지 않았을 경우를 비교하였을 때 4주 후 궤양 치유율이 86%와 83%로 차이가 없음을 보고하였으며⁷ 십이지장궤양을 대상으로 한 연구에서도 *H. pylori*가 제균된 경우 지속적인 위산분비억제제의 투여 없이도 6주 후에 95.5%의 궤양이 치유됨을 보고하여⁸ *H.*

연락처: 김광하, 602-739, 부산시 서구 아미동 1가 10번지
부산대학교 의학전문대학원 내과학교실
Tel: (051) 240-7869, Fax: (051) 244-8180
E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

Correspondence to: Gwang Ha Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan National University
School of Medicine, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180
E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

*pylori*와 연관된 소화성궤양의 치료에서는 위산분비억제제만큼 *H. pylori* 제균 치료가 중요하다는 것을 시사해 주고 있다. 이러한 소화성궤양 질환의 경과를 변화시키는 *H. pylori* 제균의 성과는 효과적인 제균 약제와 재감염률에 달려 있다. *H. pylori* 제균 후의 재감염률은 일반적으로 선진국에서는 연간 0-1.2%로 알려져 있고 우리나라에서의 장기간 재감염률에 대한 보고는 1.6-12.8%로 다소 차이가 있다.^{9,10} 하지만 우리나라 특성상 대규모 전향적 추적연구가 어려운 환경이기 때문에 실제 재감염률이 어떠한 지에 대한 결론을 내리기는 어려운 실정이다. 하지만 재감염이 발견된 20명의 환자 중 8명에서 십이지장 궤양이 재발되어 40%의 높은 궤양 재발률을 보였고, 이와 반대로 재감염이 없었던 환자에서는 궤양의 재발이 관찰되지 않아 재감염 유무가 궤양의 재발과도 밀접한 관련이 있음을 제시한 바 있다.⁹ Kim 등⁵은 장기간 추적 관찰을 통해 재발의 위험인자도 조사하였는데, 단변량 분석 결과 70세 이상의 고령, 만성질환자, 아스피린의 복용, *H. pylori* 감염 및 제균 여부가 재발과 연관이 있었으나, 다변량 분석 후에는 오직 *H. pylori* 제균 여부만이 소화성궤양 재발의 위험인자로 밝혀져, *H. pylori* 제균과 추적 검사에서 재감염 유무를 확인하는 것이 소화성궤양의 재발을 감소시킬 수 있는 것으로 생각된다.

아스피린과 NSAIDs는 전세계에서 가장 많이 사용되는 약제 중의 하나로 나이가 증가할수록 사용 빈도도 증가하고 있다. 이러한 약제들은 cyclooxygenase 억제를 통해 prostaglandin 생성 장애를 유발하여 위점막 혈류의 감소, 십이지장에서 중탄산염 분비의 감소, 위 점액 분비의 감소, 위산 분비 증가를 초래하고 혈관내피세포에 세포간 부착 분자 (intracellular adhesion molecules)의 발현 및 백혈구의 CD11/CD18의 발현을 증가시켜 호중구가 위와 장간막의 미세혈관계에 부착하게 함으로써 위 손상을 유발하게 된다. NSAIDs를 복용하면 수 시간 내에 점막 내 출혈이 발생하며, 궤양은 NSAIDs를 사용하기 시작한 처음 한달 간 가장 많이 발생한다. NSAIDs 복용 3개월 내에 10-20%에서 위궤양이, 4-10%에서 십이지장궤양이 발생하며, 출혈, 천공 등 합병증을 동반한 궤양은 NSAIDs를 사용하고 있는 1년 동안 약 3-4.5%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{2,11,12} 그러나 NSAIDs를 복용하는 모든 환자에서 위장관 손상이 일어나는 것은 아니며 궤양이 있는 환자도 50% 이상에서 무증상이다. 따라서 NSAIDs에 의한 합병증의 위험인자를 파악하는 것이 중요하다 하겠다. NSAIDs에 의한 합병증의 중요한 위험인자로는 나이, 궤양의 기왕력, 스테로이드제의 동시 사용, 고용량의 NSAIDs 사용, 여러 종류의 NSAIDs 사용, 항응고제의 동시 사용과 동반된 전신 질환 등이 알려져 있다.¹³ 최근 심혈관계 질환과 뇌혈관계 질환에 대한 아스피린 사용이 증가하고 있는데, 매일 325 mg 이하의 아스피린을 복용하는 경우

약 10%에서 위궤양이 발생하며, 75 mg의 저용량 아스피린도 위장관 출혈의 위험성을 증가시킨다고 알려져 있다.¹⁴

이러한 아스피린이나 NSAIDs로 인한 소화성궤양 발생을 예방하기 위해서는 H₂ 수용체 길항제는 효과가 적으며, 미소프로스톨이나 양성자펌프억제제의 동시 투여가 효과가 있음이 많이 알려져 있다.¹⁵ 이러한 결과는 역시 서구의 자료를 토대로 한 결과인데, Kim 등⁵의 연구에서는 양성자펌프억제제 뿐만 아니라 H₂ 수용체길항제를 같이 사용한 경우에도 소화성궤양 발생률의 감소가 관찰되었다. 이러한 결과를 바로 받아들이기는 무리가 있지만, 소화성궤양의 예방 약제에 대한 대규모, 전향 연구가 국내에서도 필요함을 시사하며, H₂ 수용체길항제 뿐만 아니라 주로 동양에서 많이 사용되고 있는 위점막보호제의 소화성궤양 예방 효과에 대한 연구도 포함되어야 한다고 생각된다.

끝으로 지금까지 국내에서 소화성궤양에 대한 연구들이 있어 왔으나, 대부분 출혈 등의 합병증이 동반된 소화성궤양을 중심으로 제한적으로 이루어지거나, 노령층에서의 소화성궤양에 국한하여 이루어지는 경우가 대부분이었다. 이러한 점에서 이번 호에 게재된 Kim 등⁵의 연구는 비록 무증상 소화성궤양 환자군이 포함되어 있지 않았다는 한계가 있으나 6년 간 단일 기관에서 상부 위장관 내시경 검사의 추적 검사가 가능한 환자군을 대상으로 소화성궤양 발생의 위험 인자와 재발 인자를 포괄적으로 조사하였다는 점에서 그 의미가 크다고 하겠다.

참고문헌

1. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120:977-981.
2. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *BMJ* 1990;300:278-284.
3. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2-17.
4. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
5. Kim JJ, Kim N, Lee BH, et al. Risk factors for development and recurrence of peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:220-228.
6. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-1252.

7. Dupas JL, Corallo J, Helberz T, Zaïm M. Acid suppression therapy is not required after one-week anti-*Helicobacter pylori* triple therapy for duodenal ulcer healing. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:638-643.
 8. Goh KL, Navaratnam P, Peh SC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:421-423.
 9. Kim N, Lim SH, Lee KH, Jung HC, Song IS, Kim CY. *Helicobacter pylori* reinfection rate and duodenal ulcer recurrence in Korea. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:321-326.
 10. Hong SJ, Eun SH, Jung JS, et al. Long-term effect after *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: A retrospective study. *Korean J Med* 2002;63:23-28.
 11. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988;2:1277-1280.
 12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
 13. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899.
 14. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
 15. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
-