

RESEARCH UPDATE

위 선종에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 장기적인 효과는 무엇인가?

태정현, 심기남

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의학연구소

What Is the Long-term Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Adenoma?

Chung Hyun Tae and Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Morphologic and Histologic Changes in Gastric Adenomas after *Helicobacter pylori* Eradication: A Long-term Prospective Analysis (*Helicobacter* 2015. doi: 10.1111/hel.12218 [Epub ahead of print])

요약: 위 선종은 다양한 정도의 세포 이형성을 지니는 선형 상피(glandular epithelium) 기원의 양성 질환으로 저도 선종의 10-30%, 고도 선종의 80% 이상에서 선암으로 진행되는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 헬리코박터 파일로리 감염은 위축성 위염과 장상피화생을 거치는 만성 위염, 위 선종과 위암 발생의 주요 원인으로, 제균 치료가 내시경적 절제를 받은 조기 위암 환자에서 위암 발생의 위험률을 낮추는 것으로 보고되고 있다.^{4,6} 그러나 위선종에 대한 제균 치료가 육안적 또는 조직학적 변화를 일으키는지에 대한 연구가 적다. 이에 Suzuki 등⁷은 제균 치료 후 위 선종의 육안적 또는 조직학적인 변화가 있는지를 장기 추적 관찰하였다. 이 연구는 개정된 비엔나 분류에 따라 저도(low-grade, category 3) 또는 고도(high-grade, category 4.1)의 위 선종으로 진단되고 제균 치료가 성공했음을 확인한 27명의 환자를 36개월 이상 추적 관찰하였다. 내시경검사는 제균 치료 성공 여부를 확인한 뒤 1, 3, 6, 12, 18 그리고 24개월에 조직검사와 함께 시행하였으며, 육안적인 모습, 크기, 위치를 기술하고 선종의 퇴행(regression) 여부를 조사하였다. 추적 관찰 종료 시점에서 완전 퇴행

(complete regression, 육안적 및 조직학적으로 퇴행된 경우), 내시경적 퇴행(endoscopic regression, 육안적으로는 소멸하였으나 조직학적으로 선종이 남아 있는 경우), 안정성 선종(stable adenoma, 육안적 및 조직학적으로 선종이 남아 있는 경우)으로 나누었다. 육안적으로 소멸된 경우는 적어도 연속된 2번 이상의 내시경검사서 선종의 용기나 경계가 보이지 않는 경우로 정의하였으며, 조직학적으로 소멸된 경우는 적어도 2번 이상의 조직검사에서 선종성 조직이 관찰되지 않는 경우로 정의하였다. 이와 함께 성별, 나이, 제균 치료 전과 치료 후 3-6개월에 혈청 펩시노겐 수치, 병변의 위치, 개정된 시드니 체계에 따라 위염의 정도를 측정하였다. 총 27명의 환자의 평균 나이는 63.7세, 남자는 16명이었고, 제균 치료 후 추적 관찰 기간은 91.9개월이었으며, 선종의 평균 직경은 13.0 mm였다. 27개의 선종 중 12개(44.4%)에서 육안적으로 선종의 크기가 감소하였으며, 이 중 7개의 선종(전체의 25.9%)은 완전 퇴행을 보였다. 제균 치료로부터 육안적으로 선종의 크기가 감소를 보이는 데 걸린 기간은 평균 19.3개월이었으며, 제균 치료로부터 완전 퇴행을 보이는 데 걸린 평균

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 심기남, 158-710, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의학연구소

Correspondence to: Ki-Nam Shim, Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea. Tel: +82-2-2650-2632, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: shimkn@ewha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

기간은 19.9개월이었다. 15개의 선종(전체의 55.6%)은 안정성 선종을 보였는데, 이 중 6개는 추적 관찰 기간 동안 개정된 비엔나 분류 4.2로 진행을 보여 내시경적 절제술을 시행 받았으며, 이들 병변이 제균 치료 이후 악성 변화를 보이는 데 걸린 시간은 평균 82.7개월이었다. 여자($p=0.014$), 제균 치료 전 높은 혈청 펩시노겐 II 수치($p=0.022$), 체부 대만에 장상피화생이 없는 경우($p=0.026$)가 육안적 퇴행과 관련된 인자였으며, 여자($p=0.005$), 작은 병변 크기($p=0.025$), 제균 치료 전 높은 혈청 펩시노겐 II 수치($p=0.041$), 체부 대만에 장상피화생이 없는 경우($p=0.026$)가 선종의 완전 퇴행과 관련된 인자였다.

해설: 이 연구에서는 위 선종을 진단받고 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 성공한 27명의 환자를 장기 추적 관찰하였을 때 12명에서 선종의 육안적인 퇴행이 관찰되었으며, 그 중 7명은 평균 19.9개월에 선종이 육안적으로, 조직학적으로 완전히 퇴행되었다. 6개의 선종이 제균 치료에도 불구하고 악성 변화를 거친 것으로 확인된 기간이 평균 82.7개월이었던 점을 감안할 때, 19.9개월의 선종의 퇴행은 상대적으로 제균 치료 후 짧은 기간에 이루어졌으며, 제균 치료를 통해 악성화 진행을 늦추었다. 이는 제균 치료가 위 점막의 헬리코박터 파일로리 감염의 염증 반응을 감소시키며, 위산을 포함하는 위장관 호르몬의 분비를 정상적으로 유도하고, 위 세포의 활발한 증식을 지연시킨 것으로 설명될 수 있다.⁸⁻¹¹ 또한 Kobayashi 등¹²은 조기 위 선암 환자에서 제균 치료를 하였을 때 세포의 증식과 분화를 유도하는 Ki-67 양성 세포가 위암 조직의 중간 아래층에 국소적으로 남아 있는 것을 관찰하였으며, Kitamura 등¹³은 저도 이형성의 상피세포에서 제균 치료를 하였을 때, 세포의 증식을 돕는 p53 혹은 Ki-67 양성 세포를 발견하지 못해 제균 치료의 효과를 설명하였다. 또한 이 연구에서 제균 치료 전의 높은 혈청 펩시노겐 II 수치와 체부 대만부의 장상피화생이 없는 것이 선종의 완전 퇴행과 관련된 인자로 밝혀졌다. 혈청 펩시노겐 II 수치는 위염의 심한 정도를 반영하는 지표로, 제균 치료를 통해 심한 위염의 정도를 감소시켜 선종의 퇴행을 유도한 것으로 추정해 볼 수 있다.^{14,15} 또한 장상피화생의 심한 정도와 범위는 위암의 예측 인자로, operative link on gastritis assessment (OLGA)와 operative link on gastric intestinal metaplasia (OLGIM) 분류 체계는 위암의 발생 위험도에 따라 위염 환자를 분류할 수 있도록 개발되었다.^{16,17} 위암이 저도 선종을 거쳐 고도 선종, 암으로 진행되는 위험도는 OLGA, OLGIM 단계에 따라 높아진다. 따라서, 장상피화생의 정도는 위선종의 악성 변화와 관련된 인자라고 추정이 가능하다.¹⁸

이 논문은 제균 치료의 효과를 36개월 이상 관찰한 전향적

연구이지만, 대조군이 없는 관찰 연구이며 상대적으로 적은 27명을 대상으로 했다는 연구의 한계가 있다. 그러나 제균 치료를 통해 일부 선종의 완전 퇴행을 보였으며, 비록 선종의 완전 퇴행이 이루어지지 않았다 하더라도 제균 선종의 악성화 진행을 억제하였음을 보여 주어, 개정된 비엔나 분류 category 3 또는 4.1에 해당되는 위 선종에 대한 초기 치료로 제균 치료가 효과적일 수 있음을 보여 주었다.

REFERENCES

1. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-176.
2. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-131.
3. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999; 45:784-790.
4. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142:436-439.
5. 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.
6. 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.
7. Suzuki S, Gotoda T, Suzuki H, et al. Morphologic and histologic changes in gastric adenomas after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term prospective analysis. *Helicobacter* 2015. doi: 10.1111/hel.12218. [Epub ahead of print]
8. Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:155-162.
9. Naito Y, Ito M, Watanabe T, Suzuki H. Biomarkers in patients with gastric inflammation: a systematic review. *Digestion* 2005; 72:164-180.
10. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36:346-350.
11. Shiotani A, Iishi H, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Merchant JL. Epithelial cell turnover in relation to ongoing damage of the gastric mucosa in patients with early gastric cancer: increase of cell proliferation in paramalignant lesions. *J Gastroenterol* 2005; 40:337-344.
12. Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, et al. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2013;48:1332-1342.
13. Kitamura Y, Ito M, Matsuo T, et al. Characteristic epithelium with low-grade atypia appears on the surface of gastric cancer after successful *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*

332 태정현, 심기남. 위 선종에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 장기적인 효과는 무엇인가?

2014;19:289-295.

14. Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, Haruma K, Tanaka S, Chayama K. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol 2003;38:332-338.
15. Massarrat S, Haj-Sheykholeslami A, Mohamadkhani A, et al. Pepsinogen II can be a potential surrogate marker of morphological changes in corpus before and after *H. pylori* eradication. Biomed Res Int 2014;2014:481607.
16. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc 2010;71:1150-1158.
17. Rugge M, Genta RM; OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. Gastroenterology 2005;129:1807-1808.
18. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J Clin Pathol 2001;54:679-683.