

소화성궤양 발생 및 재발의 위험인자

서울대학교 의과대학 내과학교실*, 분당서울대학교병원†, 건강보험심사평가원‡

김진주* · 김나영*[†] · 이병환[†] · 강정묵* · 서평주[†] · 임민경[‡] · 권정희* · 송병준* · 이정원* · 이상협[†] · 박영수*[†] · 황진혁*[†] · 김진욱*[†] · 정숙향*[†] · 이동호*[†] · 정현채* · 송인성*[†]

Risk Factors for Development and Recurrence of Peptic Ulcer Disease

Jin Joo Kim, M.D.* , Nayoung Kim, M.D.*[†] , Byoung Hwan Lee, M.D.[†] ,
Jung Mook Kang, M.D.* , Pyoungju Seo, M.D.[†] , Min Kyoung Lim, M.Sc.[‡] ,
Jung Hee Kwon, M.D.* , Byeong Jun Song, M.D.* , Jung Won Lee, M.D.* ,
Sang Hyup Lee, M.D.*[†] , Young Soo Park, M.D.*[†] , Jin-Hyeok Hwang, M.D.*[†] ,
Jin-Wook Kim, M.D.*[†] , Sook-Hyang Jeong, M.D.*[†] , Dong Ho Lee, M.D.*[†] ,
Hyun Chae Jung, M.D.* , and In Sung Song, M.D.*

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine*, Seoul,
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital[†], Seongnam,
Research and Development Center, Health Insurance Review and Assessment Service[‡], Seoul, Korea

Background/Aims: Peptic ulcer disease (PUD) is one of the common gastrointestinal diseases, and its medical management has been developed so much that the incidence of its serious complications, such as bleeding and perforation, are declining significantly. Its prevalence in Korea is not definitely decreased, probably due to increasing proportion of elderly patients and their rising usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and aspirins. This study was conducted to identify the risk factors for development and recurrence of peptic ulcer disease in Korea. **Methods:** From 2003 to 2008, upper gastrointestinal endoscopy and detailed personal questionnaires were performed for patients who visited Department of Gastroenterology at Seoul National University Bundang Hospital. In total, 475 PUD patients and 335 non-ulcer dyspepsia patients were included. The results of questionnaires and repeated upper gastrointestinal endoscopy at initial diagnosis time and follow-up periods were analyzed. **Results:** Multivariable analysis showed that male, *H. pylori* infection, NSAIDs use and smoking were risk factors for the development of PUD. The use of proton pump inhibitors (PPIs) and H2 receptor antagonists has significantly reduced the risk of PUD in patients who had taken NSAIDs and/or aspirins. *H. pylori* infection was found as the only risk factor for the recurrence of PUD. **Conclusions:** For the old patients who are taking drugs, such as NSAIDs and aspirins, concomitant use of PPIs or H2 receptor antagonists should be considered to protect from the development of PUD. *H. pylori* eradication has been confirmed again to be essential for the treatment of PUD patients infected with *H. pylori*. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:220-228**)

Key Words: Peptic ulcer; Risk factors; *Helicobacter pylori*; NSAIDs; PPIs

접수: 2010년 5월 27일, 승인: 2010년 7월 2일
연락처: 김나영, 463-707, 성남시 분당구 구미동 300번지
분당서울대학교병원 소화기내과
Tel: (031) 787-7008, Fax: (031) 787-4051
E-mail: nayoungkim49@empal.com

* 본 연구는 2008년도 건강보험심사평가원 연구비로 진행되었음.

Correspondence to: Nayoung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University
Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Sungnam
463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051
E-mail: nayoungkim49@empal.com

서 론

소화성궤양은 증상 자체가 질환에 특이적이지 않을 뿐만 아니라 질환의 중증도와 증상이 비례하지 않기 때문에 증상만으로 진단하는 것은 정확도가 매우 떨어져, 상부 위장관 내시경의 시행이 최종 진단에 필수적이다.¹ 최근 상부 위장관 내시경 시행 및 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 제균 치료가 보편화되고, 프로톤펌프억제제 등의 궤양 예방약제의 사용이 증가하면서, 출혈이나 천공과 같은 소화성궤양 중증 합병증의 빈도는 감소하고 있다.^{2,4} 서구에서도 이러한 양상은 유사하여, 소화성궤양의 발생은 1910년에 최고치에 도달하였다가 1950년도부터 1980년도까지 점차 감소하여, 소화성궤양으로 인한 입원이나 수술, 사망은 현저히 줄어든 상태이다.⁵

그러나 전반적인 고령 인구층의 증가 및 소화성궤양을 유발하는 것으로 알려져 있는 비스테로이드성 진통소염제나 아스피린과 같은 약제의 사용이 급격하게 증가하는 추세를 보이면서, 최근 국내의 통계를 보면 중증의 합병증을 동반하지 않는 소화성궤양의 경우에는 그 발생률이 감소하지 않고 있다.^{6,9} 1995, 2000, 2005년도 다기관 연구보고에 의하면 근래의 소화성궤양 빈도는 과거와 비슷한 수치를 보이고 있으며,⁶ 일개 3차 기관의 보고에서도 이와 비슷하게 1990, 1996, 2006년도에 위궤양 빈도는 변화가 없거나 오히려 증가하는 추세를 보이고 있다.⁷

최근 대부분의 국내 연구는 출혈 등의 합병증이 동반된 소화성궤양을 중심으로 제한적으로 이루어지거나, 노령층에서의 소화성궤양에 국한하여 이루어지는 경우가 많고, 소화성궤양 전반에 대한 포괄적인 연구는 비교적 드문 상태이다. 하지만 소화성궤양 발생률의 증가 추세는 당분간 지속될 것으로 보이는 바, 국내 소화성궤양 발생 경향에 대한 파악과 이에 대한 대책이 필요한 시점이다. 이에 이번 연구에서는, 국내 소화성궤양 환자군의 전반적인 특성 및 소화성궤양의 발생 및 재발과 관련된 위험인자, 그리고 비스테로이드성 진통소염제 및 아스피린 복용력이 있는 환자에서 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 H₂수용체 차단제와 같은 궤양 예방약제가 소화성궤양 발생 억제에 도움이 되는 지에 대하여 분석하고자 했다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2008년 12월까지 분당서울대학교병원 소화기내과를 방문하여, *H. pylori* 검사를 포함한 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 후, 소화성궤양으로 진단받은 환자

475명이 포함되었으며 대조군으로는 같은 기간 동안 비궤양성 소화불량증으로 진단받은 335명의 환자를 설정하였다. 이들은 처음부터 연구대상으로 포함되어 전향적으로 관찰하였으며, 이번 연구는 임상연구심의위원회(Institutional review board)의 승인을 받아 시행하였다.

2. 방법

모든 소화성궤양 환자 및 대조군을 대상으로 하여, 소화성궤양 발생에 영향을 줄 수 있는 인자를 알아보기 위한 포괄적인 설문조사를 시행하였다. 소화성궤양으로 치료받은 이후, 추적 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 246명의 소화성궤양 환자에 대하여, 궤양의 완치 또는 재발여부 및 재발한 시점에 대한 내용을 확인하였다. 추적 상부 위장관 내시경 검사는 환자의 증상 및 외래 방문 시기에 따라 시행 시기를 개별화하였으며, 총 추적기간은 1년에서 5년이었다. 추적 상부 위장관 내시경 검사에서 이전과 동일한 위치에 활동기나 치유기의 궤양이 남아 있을 경우, 재발한 것으로 판정하였다. 이 외에 연구대상의 동반 질환 및 소화성궤양 진단 1년 이전부터 1년 이후까지의 비스테로이드성 진통소염제, 아스피린, 프로톤펌프억제제, H₂수용체차단제 등을 포함한 의약품 처방 정보를 분당서울대학교병원 의무기록지는 물론 건강보험심사평가원에 의뢰하여 조사하였다.

3. 통계

환자군과 대조군 별로 각각의 특성을 비교하고, 소화성궤양의 발생과 재발의 위험요인을 분석하기 위하여, SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IN, USA)을 이용하여 비연속변수는 chi-square test 및 Fisher's exact test를 이용하여 단변량 분석을 시행하였다. 단변량 분석에서 p값이 0.1 미만으로 나타난 요인에 대해서 다변량 로지스틱 분석을 시행하였다. p값이 0.05 미만을 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 소화성궤양 환자의 일반적 특성

상부 위장관 내시경으로 소화성궤양 여부를 확인한 결과, 소화성궤양군은 475명이고 대조군은 335명으로 총 연구 대상 환자는 810명이었다. 소화성궤양군 중에서는 위궤양이 266명(56.0%), 십이지장궤양 환자 209명(44.0%)이 포함되었다(Table 1). 소화성궤양 환자의 평균 연령은 58.2세로 대조군 환자의 평균 연령인 52.1세에 비하여 통계적으로 유의하게 높았으며(p<0.001), 70세 이상의 환자가 차지하는 비중도 소화성궤양군이 29.6%로 대조군의 5.6%에 비하여 많았다(p<0.001).

성별로 나누어 보면 소화성궤양군의 경우 남성이 70.3%를 차지하여 남성이 소화성궤양 발생의 위험요소임을 알 수 있었다($p < 0.001$). 흡연과 음주 모두 소화성궤양의 위험요소였는데, 이를 남녀별로 나누어 분석하였을 때, 남성 소화성궤양 환자 중 흡연하는 경우가 47.3%로 남성 대조군의 24.3%에 비하여 통계적으로 유의하게 많았고($p < 0.001$) 음주의 경우도 남성 소화성궤양군에서 49.1%가 음주를 하고 있어 남성 대조군의 40.8%보다 의미있게 많았다($p < 0.001$). 반면 여성 소화성궤양 환자의 경우에는 다른 양상을 보였다. 즉 흡연 여부는 소화성궤양의 발생과 뚜렷한 연관 관계를 보이지 않았으며, 음주의 경우에는 오히려 여성 대조군(7.3%)이 여성 소화성궤양군(4.3%)보다 더 높게 나타나, 남성과는 달리 여성에서는 흡연 및 음주 여부와 소화성궤양의 발생 간에

Table 1. Comparisons of the Clinical Characteristics between Patients with Peptic Ulcer Disease and Controls

	Controls (n=335) n (%)	Peptic ulcer disease (n=475) n (%)	P
Age (yr, mean±SD)	52.1±12.4	58.2±14.9	<0.001
Age over 70	19 (5.6)	106 (29.6)	<0.001
Male	103 (30.7)	334 (70.3)	<0.001
Female	232 (69.3)	141 (29.7)	
Location of ulcer			
Gastric ulcer		266 (56.0)	
Duodenal ulcer		209 (44.0)	
Current smoking	31 (9.3)	163 (34.3)	<0.001
Male	25 (24.3)	158 (47.3)	<0.001
Female	6 (2.6)	5 (3.5)	0.069
Current alcohol drinking	59 (17.6)	170 (35.8)	<0.001
Male	42 (40.8)	164 (49.1)	<0.001
Female	17 (7.3)	6 (4.3)	0.095
NSAIDs within 4 weeks	38 (11.3)	112 (23.6)	<0.001
Aspirins within 4 weeks	36 (10.7)	107 (22.5)	<0.001
<i>H. pylori</i> infection	200 (59.7)	345 (72.6)	<0.001

NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

Table 3. Multivariate Analysis for the Risk Factors of Peptic Ulcer Disease Development

	Controls (n=335) n (%)	Peptic ulcer disease (n=475) n (%)	Odds ratio	95% Confidence interval	P
Male	103 (30.7)	334 (70.3)	7.65	2.97-19.71	<0.001
<i>H. pylori</i> infection	200 (59.7)	345 (72.6)	5.59	2.35-13.26	<0.001
NSAIDs within 4 weeks	38 (11.3)	112 (23.6)	3.31	1.12-9.80	0.031
Current smoking	31 (9.3)	163 (34.3)	2.64	1.04-6.68	0.041

H. pylori, *Helicobacter pylori*; NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs.

뚜렷한 관련성이 없음을 확인하였다.

약물 복용력과 관련해서는, 4주 내 비스테로이드성 진통소염제의 복용력이 있는 군은 대조군이 11.3%, 소화성궤양군이 23.6%로 통계적으로 의미있게 소화성궤양군에서 높은 것으로 나타났고($p < 0.001$), 4주 내 아스피린 복용력의 경우에도 대조군이 10.7%, 소화성궤양군이 22.5%로 소화성궤양의 발생과 관련성이 있었다($p < 0.001$). 이들 약물의 사용 기간이 소화성궤양 발생에 어떠한 영향을 미치는지 살펴보면(Table 2), 소화성궤양 진단 4주 내에 비스테로이드성 진통소염제를 복용하였을 경우는 앞서 제시한 바처럼, 소화성궤양의 발생과 관련성이 있는 것으로 나타났으나, 4주 이전에 비스테로이드성 진통소염제를 사용하였던 병력은 소화성궤양의 발생과 관련하여 통계적으로 유의한 연관성을 보이지 않았다($p = 0.507$). 반면에, 아스피린 사용력의 경우는 4주 이내 복용한 경우 뿐만 아니라, 4주 이전에 아스피린을 사용한 병력이 있는 경우에도 6.9%의 환자에서 소화성궤양이 발생하여($p = 0.023$), 지속적인 관련성을 보이는 것을 관찰할 수 있었다.

H. pylori 양성인 환자는, 소화성궤양군에서 72.6%를 차지하였던 반면에 대조군에서는 59.7%에 불과하였으며 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$).

Table 2. Relationship between Peptic Ulcer Disease and Duration of NSAIDs and Aspirin Medication

	Controls (n=335) n (%)	Peptic ulcer disease (n=475) n (%)	P
NSAIDs			
Within 4 weeks	38 (11.3)	112 (23.6)	<0.001
From 4 to 8 weeks	36 (10.7)	58 (12.2)	0.507
Aspirins			
Within 4 weeks	36 (10.7)	107 (22.5)	<0.001
From 4 to 8 weeks	11 (3.3)	33 (6.9)	0.023

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

이상의 단변량 분석에서 소화성궤양 발생의 위험인자로 산출된 요소들을 투입하여 다변량 분석을 시행하여 보았을 때에는, 성별, 흡연, 4주 내 비스테로이드성 진통소염제 사용 유무, *H. pylori* 양성 여부의 요소에서만 유의한 관련성을 보였다(Table 3).

2. 위궤양과 십이지장궤양의 비교 분석

궤양의 위치에 따라 위궤양군과 십이지장궤양군으로 나누

Table 4. Comparisons of the Clinical Characteristics Depending on the Location of Peptic Ulcer Disease

	Gastric ulcer (n=265) n (%)	Duodenal ulcer (n=210) n (%)	p
Age (yr, mean±SD)	61.9±13.7	53.3±15.1	<0.001
Age over 70	76 (28.6)	30 (14.2)	<0.001
BMI over 25 kg/m ²	30 (11.3)	36 (17.1)	0.038
Blood type	n=154	n=137	0.028
A	51 (33.1)	34 (24.8)	
B	40 (30.0)	32 (23.4)	
AB	16 (10.4)	15 (10.9)	
O	47 (30.5)	56 (40.9)	
Monthly income			
Below 1,000,000 won	20 (7.5)	11 (5.2)	0.011
Over 8,000,000 won	14 (5.3)	27 (12.9)	0.011
Above college graduation	57 (21.5)	64 (30.5)	0.007
Current smoking	101 (38.1)	62 (29.5)	0.010
<i>H. pylori</i> infection	180 (68.0)	165 (78.6)	0.007
Past history of	16 (6.0)	27 (12.9)	0.007
<i>H. pylori</i> eradication			
NSAIDs within 4 weeks	69 (26.0)	43 (20.5)	0.168
Aspirin within 4 weeks	66 (24.9)	41 (19.5)	0.175

BMI, Body mass index; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs.

어 비교 분석해 보면(Table 4), 위궤양군(61.9세)이 십이지장궤양군(53.3세)에 비해 평균 연령이 높았고, 70대 이상의 고령에서의 발생도 위궤양군(28.6%)이 십이지장궤양군(14.2%)보다 높은 것으로 나타났으며, 이러한 차이는 통계적으로도 유의하였다(p<0.001).

위궤양군에서 25 kg/m² 이상의 체질량 지수를 가지는 환자는 11.3%에 불과했던 반면에, 십이지장궤양군에서는 17.1%의 환자가 25 kg/m² 이상의 체질량 지수를 가졌으며, 이는 통계적으로도 유의성을 보였다(p=0.038). 혈액형을 분석해 보면, 위궤양군에서는 A형이 33.1%, 십이지장궤양군에서는 O형이 40.9%로 가장 높았다(p=0.038). 사회경제적인 측면에서 살펴보면, 100만원 이하의 저소득층에서는 위궤양(7.5%)이 십이지장 궤양(5.2%)보다 빈도가 더 높은 것으로 나타났던 반면에, 800만원 이상의 고소득층에서는 십이지장궤양(12.9%)의 발생이 위궤양(5.3%)보다 높게 관찰되었다(p=0.011).

위궤양군의 38.1%가 현재 흡연자로, 29.5%가 현재 흡연자였던 십이지장궤양군에 비하여, 흡연과의 연관성이 더 높음을 알 수 있었다(p=0.010). *H. pylori* 양성률은 위궤양군보다 (68.0%) 십이지장궤양군(78.6%)에서 더 높았고(p=0.007), 이전에 *H. pylori*를 제거했던 병력도 십이지장궤양군(12.9%)이 위궤양군(6.0%)보다 더 높아(p=0.007), *H. pylori* 감염은 위궤양보다는 십이지장궤양과 더 밀접한 관련성이 있음을 알 수 있었다.

마지막으로 약물복용력과의 관계를 살펴보면, 4주 내 진통소염제 사용력이나 아스피린 사용력은 양 군 간에 유의한 차이를 보이지 않아, 약제와의 관련성은 위궤양과 십이지장 궤양의 발생에 모두 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다.

3. 소화성궤양과 궤양 예방약제

궤양 예방 약제 투여와 관련한 분석에서는(Table 5), 4주 이내 PPI를 사용하였을 경우에는, 비스테로이드성 진통소염제의 사용력 유무와 소화성궤양의 발생이 통계적인 유의성

Table 5. Peptic Ulcer Disease Development Depending on the Use of NSAIDs and Gastroprotective Agents

			Control (n=335) n (%)	Peptic ulcer disease (n=475) n (%)	p
PPIs within 4 weeks	(+)	NSAIDs within 4 weeks	4 (6.9)	54 (93.1)	0.334
	(-)	NSAIDs within 4 weeks	18 (10.1)	161 (89.9)	
	(+)	NSAIDs within 4 weeks	34 (36.6)	59 (63.4)	<0.001
	(-)	NSAIDs within 4 weeks	277 (58.7)	196 (41.4)	
H ₂ receptor antagonists within 4 weeks	(+)	NSAIDs within 4 weeks	14 (23.0)	47 (77.0)	0.097
	(-)	NSAIDs within 4 weeks	49 (33.1)	99 (66.9)	
	(+)	NSAIDs within 4 weeks	24 (26.7)	66 (73.3)	<0.001
	(-)	NSAIDs within 4 weeks	246 (48.8)	258 (51.2)	

PPIs, proton pump inhibitors; NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs.

을 갖지 못한 반면에(p=0.334), 4주 이내 PPI를 사용하지 않았을 경우에는 비스테로이드성 진통소염제를 사용한 군에서 63.4%, 사용하지 않은 군에서 41.4%가 소화성궤양이 발생하였으며 이는 통계적으로도 유의함을 확인할 수 있었다(p<0.001).

H₂수용체 차단제의 사용력이 있는 환자군에서도 이러한 경향은 유사하게 나타나, 4주 이내 H₂수용체 차단제를 사용하였을 경우에는, 비스테로이드성 진통소염제의 사용력 유무에 따른 소화성궤양 발생률의 차이가 통계적인 유의성을 갖지 못하였으나(p=0.097), 4주 이내 H₂수용체 차단제를 복용하지 않았을 경우에는 비스테로이드성 진통소염제 사용군(73.3%)이 사용하지 않은 군(52.2%)보다 소화성궤양 발생률이 높았으며, 이는 통계적으로도 유의하였다(p<0.001).

4. 소화성궤양 재발의 위험요인

재발과 관련된 요소를 살펴보면(Table 6), 재발 환자의 37.8%가 70세 이상에 해당하였던 반면에, 재발하지 않은 환자에서는 16.4%만이 70세 이상에 해당하여, 고령일수록 재발 가능성이 높음을 알 수 있었으며(p=0.005), 재발한 환자의 54.1%는 기존에 다른 만성질환을 가지고 있었던 반면에 재발하지 않은 환자에서는 31.4%만이 만성질환을 가지고 있어, 만성질환을 보유하고 있을 경우는 재발의 고위험군임을 알 수 있었다(p=0.034).

4주 내 비스테로이드성 진통소염제 사용력과 소화성궤양 재발 여부는 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다. 4주 내 아스피린 사용력의 경우에는, 소화성궤양 재발 환자의 54.1%, 재발하지 않은 환자군의 31.4%가 해당하여, 양 군간에 유의한 차이를 보여(p<0.001), 아스피린 사용력은 소화성궤양 재발과 연관성이 있음을 확인할 수 있었다.

진단 초기에 시행한 *H. pylori* 검사 결과를 살펴보면, 소화성궤양 재발 환자 중에서는 불과 51.4%만이 *H. pylori* 양성 상태였던 데에 반해서, 소화성궤양이 재발되지 않은 환자 중에서는 81.2%가 *H. pylori* 양성으로 나타나, 재발하지 않은 환자군이 재발한 환자군보다 진단 초기 *H. pylori* 검사

양성 비율이 더 높은 양상을 나타내었다(p<0.001). 이후 *H. pylori* 제균 여부를 추적 관찰한 결과, *H. pylori* 제균 치료에

Table 6. Comparisons of Characteristics Depending on the Recurrence of Peptic Ulcer Disease

	Recurrence* (n=37) n (%)	No recurrence (n=207) n (%)	P
Age over 70	14 (37.8)	34 (16.4)	0.005
Location of ulcer			
Gastric ulcer	20 (54.1)	115 (55.6)	0.921
Duodenal ulcer	17 (45.9)	92 (44.4)	
Current smoking	11 (29.8)	69 (33.3)	0.821
Current alcohol drinking	12 (32.4)	69 (33.3)	0.825
<i>H. pylori</i> infection	19 (51.4)	168 (81.2)	<0.001
<i>H. pylori</i> eradication	10 (27.0)	142 (68.6)	<0.001
Number of <i>H. pylori</i> eradication trial			0.851
1 st	8 (21.6)	120 (58.0)	
2 nd	1 (2.7)	14 (6.8)	
3 rd	1 (2.7)	8 (3.9)	
Chronic illness [†]	20 (54.1)	65 (31.4)	0.034
Aspirins within 4 weeks	20 (54.1)	46 (22.2)	<0.001
NSAIDs within 4 weeks	9 (24.3)	48 (23.2)	0.951
Time to recurrence			
≤1 year	17 (45.9)		
1-2 year	10 (27.1)		
2-3 year	6 (16.2)		
3-4 year	4 (10.8)		

H. pylori, *Helicobacter pylori*; NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs.

* Recurrence was analyzed among 246 peptic ulcer patients who had showed scar in the follow-up endoscopy after ulcer medication.

† Chronic illness includes diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, ischemic heart disease, congestive heart failure, cerebrovascular attack, chronic hepatitis, liver cirrhosis, inflammatory bowel disease, rheumatic arthritis, and chronic renal disease.

Table 7. Multivariate Analysis for the Risk Factors of Peptic Ulcer Disease Recurrence

	Recurrence (n=37) n (%)	No recurrence (n=207) n (%)	Odds ratio	95% Confidence interval	P
Age over 70	14 (37.8)	34 (16.4)	0.334	0.065-1.723	0.190
<i>H. pylori</i> infection	19 (51.4)	168 (81.2)			1.000
<i>H. pylori</i> eradication	10 (27.0)	142 (68.6)	0.024	0.003-0.175	0.000
Chronic illness	20 (54.1)	65 (31.4)	0.642	0.133-3.112	0.582
Aspirins within 4 weeks	20 (54.1)	46 (22.2)	2.752	0.490-15.441	0.250

H. pylori, *Helicobacter pylori*; NSAIDs, non-steroidal inflammatory drugs.

성공한 환자는, 소화성궤양 재발 환자의 27.0%, 재발되지 않은 환자의 68.6%로 나타나, 재발한 환자군에서 *H. pylori* 제균 실패가 더 높음을 알 수 있었고, 이러한 연관성은 통계적으로도 유의하였다($p < 0.001$). 반면에 1차 제균이나 2차 제균, 3차 제균 등 제균 횟수의 차이는 소화성궤양의 재발과의 연관성이 없는 것으로 나타났다.

37명의 소화성궤양 재발 환자의 재발 판정 시기를 확인하여 보면, 1년 이내에 재발로 판정된 경우가 17명(45.9%)으로 가장 많았고, 1년 이상 2년 이내가 10명(27.1%), 2년 이상 3년 이내가 6명(16.2%), 3년 이상이 4명(10.8%)으로 나타났다.

이상의 단변량 분석을 통해 재발의 위험인자로 산출된 70세 이상의 고령, 만성 질환 유무, 4주 내 아스피린 사용력, 초기 진단 시의 *H. pylori* 양성 여부, 추적 검사에서 *H. pylori* 제균 여부를 투입하여 다변량 분석을 시행하여 보았을 때에는, 유일하게 추적 검사에서 *H. pylori* 제균 여부만이 소화성궤양 재발을 낮출 수 있는, 유의한 요소로 산출되었다(Table 7).

고 찰

이번 연구의 결과, 소화성궤양 발생의 위험인자로는 성별, *H. pylori* 감염 여부, 4주 내 비스테로이드성 진통소염제의 복용 여부, 흡연 등의 요소가 다변량 분석 결과 의미있는 것으로 나타나 기존의 보고와 일치하였는데,^{4,10} 연령은 단변량 분석에서는 소화성궤양의 발생에 연관성이 있는 것으로 나타났으나 다변량 분석을 하였을 때에는 유의성을 보이지 않았다.

소화성궤양군은 위궤양과 십이지장궤양 모두 남성이 차지하는 비율이 더 높았으며, 남녀별로 나누어 분석하였을 때에는, 흥미롭게도 남성 소화성궤양 환자에서만 흡연 및 음주와 소화성궤양 발생이 연관성있는 것으로 나타나, 소화성궤양의 발생 원인에 있어서 남녀 간의 차이가 존재할 가능성을 시사하였다. 하지만 여성의 경우에는 전체 연구 대상자를 모두 포함하여도, 흡연자(11명)와 음주자(23명)의 수가 적었기 때문에, 실제로 흡연과 음주가 여성에 미치는 영향이 크지 않아서 이와 같은 결과가 나왔을 가능성보다는 이번 연구 대상자 중에서 여성 흡연자와 음주자의 비율이 지나치게 낮음에서 유래할 가능성이 좀 더 있어 향후 해당 대상자 수의 규모를 더 늘려서 확인해볼 필요가 있겠다.

H. pylori 감염은 소화성궤양의 주요 원인 중의 하나로 널리 알려져 있으며,^{4,10-13} 위궤양 환자의 65-100%, 십이지장궤양 환자의 73-100%에서 *H. pylori* 감염이 동반되어 있음이 기존 다수의 연구를 통해서 밝혀진 바 있다.^{12,13} 이는 이번 연구의 결과와도 일치하여, *H. pylori* 양성인 환자는, 소화성

궤양군에서 72.6%를 차지하였던 반면에 대조군에서는 59.7%에 불과함을 확인할 수 있어($p < 0.001$), *H. pylori* 감염이 소화성궤양 발생의 중요한 요인임을 알 수 있었으며, 특히 위궤양(68.0%)보다는 십이지장궤양(78.6%)과의 연관성이 높음을 알 수 있었다. 또한 *H. pylori* 양성을 보이는 소화성궤양 환자에서, *H. pylori* 제균이 성공하였을 경우, 유의하게 재발이 감소함이 관찰되었으며, 제균 횟수는 소화성궤양의 재발과는 관련성이 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과를 종합하여 볼 때, 소화성궤양으로 진단된 환자에서 *H. pylori* 양성을 보일 경우에는, 제균 횟수와는 상관없이 *H. pylori*를 적극적으로 제균하는 것이 소화성궤양 치료 및 재발 방지의 필수적인 요건으로, *H. pylori* 제균 치료의 중요성을 다시 한번 확인할 수 있었다.

앞에서도 언급한 바와 같이, *H. pylori*가 소화성궤양의 발생에 상당한 관련성이 있음은 이미 알려진 바로, 이런 근거를 바탕으로 적극적인 *H. pylori* 제균 치료가 이루어지면서, 소화성궤양 발생률 또한 감소하고 있다는 보고가 나오고 있다.^{14,17} 이러한 양상은 국내 연구에서도 마찬가지로 관찰되고 있어, 국내의 한 보고에 따르면, 1998년도에는 64.7%에 달하던 *H. pylori* 양성 비율이 2005년도에는 40.0%로 급격히 감소하였고,¹⁸ 이에 따라 전체 소화성궤양 환자 중에서 *H. pylori* 양성인 소화성궤양 환자가 차지하는 비율도 이전에 비하여 감소하고 있는 추세이다.^{19,20}

이와 같이 *H. pylori* 외의 다른 원인에 의하여 발생하는 소화성궤양이 점차 증가하고 있는 양상은 다른 국가에서도 공통적으로 보고되고 있는데,^{15,21-23} *H. pylori* 이외에 소화성궤양의 원인으로 흔한 요인은 비스테로이드성 진통제나 아스피린 등의 약제를 들 수 있다.^{10,19,24-29} 비스테로이드성 진통소염제를 복용하는 환자들을 대상으로 상부 위장관 내시경을 시행한 연구에 의하면, 처음 비스테로이드성 진통소염제를 사용하고 3개월 이내에 10-40%에서 위궤양이 발생하고 4-15%에서 십이지장궤양이 발생하는 것으로 보고되었으며,²⁴ 심혈관계 질환의 예방을 위하여 그 사용이 급증하고 있는 아스피린의 경우도, 소화성궤양 발생의 또 다른 중요한 원인 중의 하나로 작용함이 보고되어 있다.²⁹⁻³¹ 이러한 양상은 이번 연구결과에서도 관찰되어, 비스테로이드성 진통소염제나 아스피린과 같은 약제를 복용할 경우에는 소화성궤양의 발생이 증가함을 확인할 수 있었다.

소화성궤양의 발생과 약물 사용기간과 관련해서 분석을 하였을 때, 비스테로이드성 진통소염제에서는 4주 내의 사용력만이 소화성궤양의 발생과 관련이 있는 것으로 나타났고 그 이전의 복용 여부는 소화성궤양의 발생과의 관련성이 떨어지는 것으로 나온 데에 비해서, 아스피린의 경우는 4주 이내의 사용력 뿐만 아니라 4주보다 더 이전에 복용하였던 병력이 있을 경우에도 소화성궤양 발생의 위험도가 증가하

는 것으로 나타났다. 아마도 이러한 차이는, 약제 간의 사용법이 다른 데에 기인하는 것으로 생각된다. 즉, 비스테로이드성 진통소염제의 경우는 통증이 발생할 때에 국한하여 간헐적으로 사용하는 경우가 많은 데에 반해, 아스피린의 경우는 심혈관 질환 환자에서 지속적으로 꾸준히 투여되는 경우가 많으므로 기간에 상관없이 위험도를 증가시키는 것이 아닌가 추측되었으나 이에 대해서는 추후 연구가 필요한 상황이다.

소화성궤양 재발과 약물과의 연관성에 대한 단변량 분석에서도, 비스테로이드성 진통소염제는 관련성이 없었고, 오직 아스피린만이 재발과 밀접한 관련이 있었는데, 이것도 역시 위에서 분석한 바대로 약물 복용의 특성과 관련이 있는 것으로 보인다. 즉, 아스피린의 경우에는 궤양 치료 이후에도 계속 약물을 지속 복용하는 경향이 있어, 이러한 복용행태가 소화성궤양의 재발을 일으키는 것으로 생각되지만 다변수 분석에서 유의성을 잃어 향후 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

이번 연구 결과 나타난, 이러한 아스피린과 소화성궤양의 관련성은 주목할 만한데, 서구 사회에서도 심혈관계 질환의 증가로 인한 아스피린의 사용이 증가하면서 이전과는 달리 비스테로이드성 진통소염제에 의한 소화성궤양보다는 아스피린에 의한 소화성궤양의 임상적 중요성이 점차 더 강조되고 있다. 국내에서도 향후 아스피린 복용 증가에 따른 소화성궤양이 늘어날 것으로 예상되므로, 이들 아스피린 복용 환자들을 대상으로 한 적극적인 예방 대책 수립이 필요할 것으로 생각된다.

비스테로이드성 진통소염제나 아스피린 등의 약물과 소화성궤양 발생과의 이와 같은 연관성을 근거로, 이러한 약제들을 처방할 경우에 PPI와 같은 궤양 예방약제를 병용하는 사례가 증가하고 있다. 예컨대 네덜란드의 한 연구에서는 비스테로이드성 진통소염제와 궤양 예방약제를 병용 투여하는 비율이 1997년의 5.1%에서 2002년에는 15.9%로 증가하는 추세를 보고하였으며³² 미국의 한 연구에서도 1998년에서 2002년까지 비스테로이드성 진통소염제와 PPI와 같은 궤양 예방약제의 병용 투여가 6.7%에서 8.2%로 증가하는 추세를 보여주었다.³³ 그 결과, 보고자마다 다소 차이를 보이고 있기는 하지만, 소화성궤양은 전반적으로 감소되는 추세를 나타내고 있는데, 영국의 한 연구에서는 비스테로이드성 진통소염제와 궤양 예방약제를 병용 투여하는 비율이 1997년의 10.4%에서 2005년도에는 21%로 증가하였고, 소화성궤양의 발생도 같은 1년 동안 인구 1000명당 1.1명 발생률을 보이던 1997년에 비하여 2005년에는 0.52명으로 감소하는 추세를 보였음을 보고한 바 있다.³⁴

이번 연구에서도, 비스테로이드성 진통소염제 또는 아스피린을 복용하는 환자에서 PPI와 H₂수용체 차단제를 병용

하였을 경우, 소화성궤양 발생이 감소하는 효과를 실제로 나타내는지 확인하기 위하여, PPI 및 H₂수용체 차단제의 투여여부에 따라 나누어 분석하여 보았다. 그 결과, PPI 및 H₂수용체 차단제와 같은 궤양 예방약제를 병용한 경우, 방어 약물의 종류와는 상관없이, 비스테로이드성 진통소염제와 아스피린의 투여가 소화성궤양 발생에 미치는 영향이 뚜렷하게 감소함을 확인할 수 있었다. 따라서 소화성궤양 유발 가능성이 높은 약제나 소화성궤양 발생 가능성이 높은 환자에서 비스테로이드성 진통소염제와 아스피린을 사용해야 할 경우에는 궤양 예방약제의 적극적인 병용이 필요하다고 생각된다.

위궤양과 십이지장궤양의 비교에서는, 위궤양군이 낮은 체질량지수, 저소득층, 높은 흡연율이 특징이었던 데에 반해, 십이지장궤양군은 고소득층, *H. pylori* 양성 및 제균 실패와 높은 연관성을 보이는 것으로 나타났다. 약물과의 관련성은 위궤양군과 십이지장궤양군 간에 큰 차이를 보이지 않는 것으로 관찰되었는데, 이것은 *H. pylori* 제균율이 높아짐에도 불구하고 전반적인 소화성궤양의 발생 감소가 나타나지 않는 주요한 이유 중의 하나로 생각된다.

소화성궤양의 재발과 관련해서는, 단변량 분석 결과는 고령, 만성질환자, 아스피린의 복용, *H. pylori*의 양성 여부 및 제균 여부가 관련성이 있는 것으로 나타났으나, 다변량 분석을 하였을 때에는 오직 *H. pylori* 제균 여부만이 소화성궤양의 재발과 관련성이 있는 것으로 확인되어 *H. pylori* 제균이 소화성궤양의 재발에 미치는 영향이 상당함을 확인할 수 있었다.

이번 연구의 가장 큰 장점은, 6년 간 단일 기관에서 상부 위장관 내시경 검사의 추적 검사가 가능한 환자군을 대상으로 연구가 진행되었다는 점인데, 이러한 데이터를 바탕으로 소화성궤양의 발생뿐만 아니라 재발과 관련한 인자의 분석도 가능하였다. 그러나 이번 연구에서는 소화기 증상을 주소로 내원한 환자들, 그 중에서도 상부 위장관 내시경을 시행한 경우만을 포함하였으므로, 소화기 증상이 동반되지 않은 무증상 소화성궤양 환자군은 포함이 되지 않았다는 한계가 있어 이러한 단점을 보완한 연구가 추가적으로 이어져야 할 것으로 생각된다. 또한 단일 2차 병원을 방문한 환자만을 대상으로 한 연구이기 때문에, 1차 병원의 진료 현실을 반영하지 못한다는 문제가 있으며, 환자의 개인 사정이나 증상 유무, 경제적인 문제 등으로 인하여 추적 상부 위장관 내시경 검사가 모든 대상 환자에서 시행되지 못하였고, 추적 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 시기도 각 환자마다 달랐던 점은, 본 연구가 가지는 한계로 생각된다.

이상의 연구 결과를 종합하여 보면, 소화성궤양 발생의 위험인자로는 성별, *H. pylori* 감염의 유무, 4주 내 비스테로이드성 진통소염제 사용 유무, 흡연임을 확인할 수 있었고,

소화성궤양 재발과 관련된 위험인자는 유일하게 *H. pylori* 제균 여부인 것으로 나타났다. 비스테로이드성 진통소염제, 아스피린은 모두 소화성궤양의 발생에 중요한 역할을 나타냄을 확인하였으며, 이러한 약제를 복용하더라도, 궤양 예방약제를 투여받은 군에서는 소화성궤양 발생의 위험도가 감소함을 관찰할 수 있었다. 따라서 소화성궤양 발생을 유발하는 것으로 알려져 있는 약제를 사용할 경우, PPI나 H₂ 수용체 차단제와 같은 궤양 예방약제의 적극적인 사용이 권장되며, 소화성궤양으로 진단된 환자에서 *H. pylori* 양성을 보일 경우에는 *H. pylori*의 제균이 소화성궤양의 치료에 필수적인 요건으로 생각된다.

요 약

목적: 고령 인구의 비율 및 비스테로이드성 진통소염제, 아스피린과 같은 약제의 처방이 증가하면서, 이로 인한 소화성궤양의 발생이 증가하고 있다. 이에 이번 연구에서는 국내에서의 소화성궤양 환자군의 전반적인 특성, 소화성궤양 발생 및 재발과 관련된 위험인자를 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 2003년 1월부터 2008년 12월까지 분당서울대학교병원 소화기내과를 방문하여 상부 위장관 내시경검사를 시행한 환자를 대상으로, 동반질환 및 비스테로이드성 진통소염제, 아스피린 등의 약물복용력 등을 포함한 포괄적 설문조사를 시행하였고, 1년 이상 추적 관찰이 가능했던 환자를 연구에 포함한 결과, 소화성궤양군으로는 475명, 대조군으로는 비궤양성 소화불량증으로 진단받은 335명의 환자가 해당되었다. **결과:** 다변량 분석 결과, 소화성궤양 발생의 위험인자로는 성별, *H. pylori* 감염 유무, 4주 내 비스테로이드성 진통소염제 사용 유무, 흡연이 유의한 인자로 나타났다. 비스테로이드성 진통소염제, 아스피린은 모두 소화성궤양의 발생에 중요한 역할을 하나, 이러한 약제를 복용하더라도 궤양 예방약제를 처방받은 군에서는 발생의 위험도가 감소함을 관찰할 수 있었다. 소화성궤양 재발에 있어서는, 유일하게 *H. pylori* 제균 여부만이 다변량 분석 결과 유의한 인자로 나타났다. **결론:** 소화성궤양 발생을 유발하는 것으로 알려져 있는 비스테로이드성 진통소염제나 아스피린을 사용할 경우, 프로톤펌프억제제나 H₂수용체 차단제와 같은 궤양 예방약제의 적극적인 사용이 권장되며, *H. pylori* 양성 소화성궤양 환자에서는 *H. pylori*의 제균이 소화성궤양의 치료에 필수적인 요건임을 다시 한번 확인할 수 있었다.

색인단어: 소화성궤양, 위험 요소, 헬리코박터, 비스테로이드성 진통소염제, 프로톤펌프억제제

참고문헌

1. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.
2. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.
3. Lanza LL, Walker AM, Bortnichak EA, Dreyer NA. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study. *Arch Intern Med* 1995;155:1371-1377.
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. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg* 2010;251:51-58.
6. Kim JJ, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
7. Kwon JH, Choi MG, Lee SW, et al. Trends of gastrointestinal diseases at a single institution in Korea over the past two decades. *Gut Liver* 2009;3:252-258.
8. Kim SH, Kang HW, Yoon WJ, et al. Clinical characteristics of peptic ulcer in the aged in Korea. *Korean J Med* 2004;66:19-25.
9. Yu KD, Kim NY, Park YS, et al. Clinical characteristics of elderly Korean patients with peptic ulcer. *Korean J Med* 2006;71:501-510.
10. 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.
11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
12. Vu C, Ng YY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease in a Singapore hospital. *Singapore Med J* 2000;41:478-481.
13. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):59-69.
14. Sung JJ, Kuipers EJ, EL-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-946.

15. Wong SN, Sollano JD, Chan MM, et al. Changing trends in peptic ulcer prevalence in a tertiary care setting in the Philippines: a seven-year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:628-632.
16. Xia HH, Phung N, Altiparmak E, et al. Reduction of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection but increase of reflux esophagitis in Western Sydney between 1990 and 1998. *Dig Dis Sci* 2001;46:2716-2723.
17. Lee EJ, Gham CW, Park TW, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the improvement of the symptoms in patients with functional dyspepsia and peptic ulcer disease. *Korean J Med* 2006;71:141-148.
18. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.
19. Jang HJ, Choi MH, Shin WG, et al. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea? A prospective multi-center study. *Dig Dis Sci* 2008;53:1527-1531.
20. Jang MK, Kim HY, Cho BD, et al. Prospective study for the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer among Korean population. *Korean J Med* 1997;52:457-464.
21. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-1840.
22. Tsuji H, Kohli Y, Fukumitsu S, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric and duodenal ulcers. *J Gastroenterol* 1999;34:455-460.
23. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: a multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:42-47.
24. Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:705-722.
25. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
26. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-535.
27. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:635-640.
28. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004;9:249-254.
29. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159:23-31.
30. Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, et al. Clinical features of gastroduodenal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *Dig Dis Sci* 2010;55:2270-2274.
31. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187.
32. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(suppl 3):iii23-31.
33. Steinman MA, McQuaid KR, Covinsky KE. Age and rising rates of cyclooxygenase-2 inhibitor use. Results from a national survey. *J Gen Intern Med* 2006;21:245-250.
34. Cai S, García Rodríguez LA, Massó-González EL, Hernández-Díaz S. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1039-1048.