

■ 연구회 모임

헬리코박터 파일로리의 최신지견

조 정 진

한림대학교 성심병원 가정의학과

1. 역학적 특성

헬리코박터 파일로리의 감염 유병률은 국가나 지역 별로 다르다. 미국에서는 30% 정도로 보고 있으며¹⁾ 개발국에서는 80%까지 달한다.²⁾

국내에서는 헬리코박터 파일로리 감염률은 전 연령에서 남자 55.6%, 여자 52.4%로 나타난다. 15세 이하에서 16%-28%이다가 20세 이상에 급격히 증가하여 40대 연령 군에서 75-79%까지 증가하였다가 그 이상에서는 감소하는 추세이다.³⁾

감염률과 관련 있다고 알려진 요인은 개발국에서 살거나 태어난 경우, 경제적으로 낮은 계층이나 군집 생활 비위생적인 생활환경, 깨끗하지 않은 물, 음식, 감염된 사람의 위내용물에 노출 등이다. 감염경로는 명백히 규명되지 않았으나 사람간 접촉으로 이루어지며 구강 대 구강, 대변 대 구강 경로로 전염되는 것으로 보인다.¹⁾

2. 헬리코박터 파일로리 감염의 경과 과정

헬리코박터 파일로리감염은 항상 만성활동성위염을 일으킨다. 이 중 10-20%에서는 궤양이 발생한다. 초기 연구결과 십이지장 궤양에서는 90% 이상이 헬리코박터 파일로리감염이 되었다고 알려졌으나 최근에는 십이지장 궤양의 75%에서 위궤양의 60%에서 존재한다고 한다.⁴⁾

헬리코박터 감염의 경과과정은 위염을 거쳐 소화성 궤양, 위점막연관조직 임파암, 위암으로 진행되는 과정을 거치는데 요약해 보면 그림 1¹⁾과 그림 2⁵⁾와 같

다.

이러한 감염의 최종 결과는 균의 구조나 분비 효소, 분비화합물질 등 균 요인과 염증반응, 감염 부위, 감염기간, 유전적 소인 등 숙주 요인간에 복합적 반응 결과로 보인다(그림 3).

(1) 균요인: 헬리코박터 파일로리는 위장내 존재를 용이하게 하는 능력이 있으며 점막의 손상과 숙주의 방어기전을 피할 수 있다. 균의 유전형질에 따라 독성이 달리 나타나는 것으로 보여진다.

유레아제(Urease)는 균이 위산환경에서 생존하게 도와주는 작용을 하며 점막세포에 손상을 일으킨다. 균이 생산하는 화합물질은 역시 점막 손상을 일으킨다. 균이 만들어내는 프로테아제와 포스포라이파제는 점막의 글리코단백을 제거하여 점막의 1차 방어선을 무너뜨린다. 균이 분비하는 adhesin은 균이 점막에 정착을 용이하게 한다.

(2) 숙주요인: 헬리코박터 파일로리감염에 대한 숙주의 반응은 염증을 일으켜 감염에 대한 면역을 제공하기 보다 점막의 손상을 일으킨다. 급성과 만성기에 과립구의 반응이 매우 강하다. 헬리코박터 파일로리의 감염에 반응하여 생성되는 여러 사이토카인(Cytokines) (TNF α , IL 1 α/β , IL-6, INF γ) 등이 관여하여 염증이 진행된다.¹⁾

1) 헬리코박터 감염과 위염

헬리코박터 파일로리에 의한 만성 위염은 흔히 B형 위염이라 했으며 보다 흔한 형태로 염증이 주로 전정부를 침범한다. 나이가 들어가면 15-20년에 걸쳐 위

조정진: 헬리코박터 파일로리의 최신지견

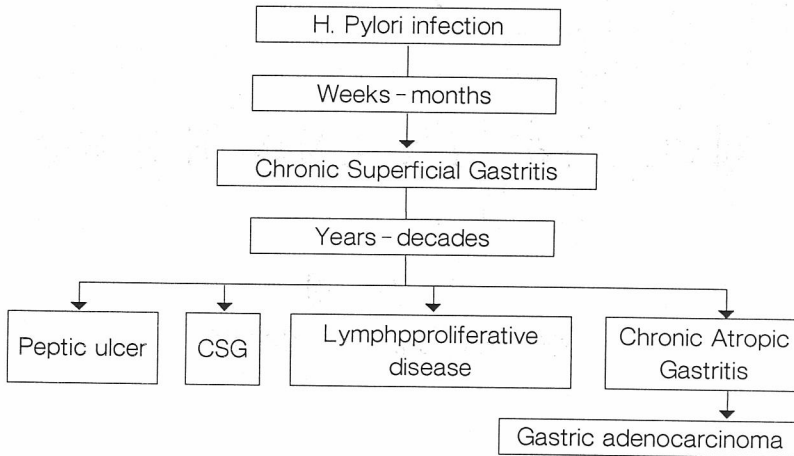


Figure 1. Proposed natural history of *H.pylori* infection. * CSG: Chronic superficial gastritis. From Ref. 1.

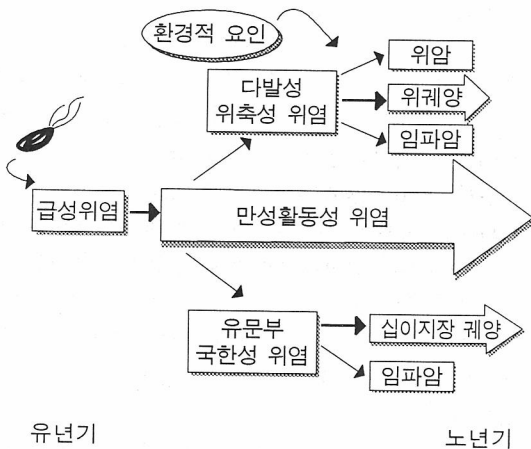


그림 2. 헬리코박터 파일로리의 경과과정
From Ref. 5.

전체로 염증이 진행된다.

이 형태의 위염은 나이에 따라 증가하여 70세 이상에서는 거의 100%에서 존재한다.¹⁾ 과거 헬리코박터 파일로리가 밝혀지기 전에, 위염은 젊은 때에는 전정부를 중심으로 시작하여 나이가 들어감에 따라 기저부와 분문부로 진행되는 나이에 따른 정상적인 변화로 여겼다.

위염의 과정이 전정부에서 위산분비 점막으로 진행되는 것이 일반적이지만, 간혹 헬리코박터 파일로리

의 감염이 높은 지역에서는 여러 부위에 위염이 동시에 침범되는 경우도 있다. 위장에서 위염의 침범부위는 헬리코박터 파일로리에 감염된 위궤양 환자와 십이지장 궤양환자에서 달리 나타난다. 십이지장 궤양환자에서는 약하거나 중등도의 표재성 위염이 주로 전정부를 침범하고 분문부의 침범은 대개 미미하게 나타난다. 위산 분비능력은 높은 정상이거나 증가되어 결국 위암의 발병이 낮다. 이에 반해 위궤양에서는 보다 심한 전정부의 위염을 보이고, 분문부에도 표재성 위염이 침범되어 위산의 분비능력은 낮아진다. 개인에 따라 이러한 위염의 침범부위와 진행의 차이는 헬리코박터 파일로리가 감염되는 시점의 연령과 숙주, 환경 요인이 관여되는 것으로 여겨진다. 위축성위염이 진행되면 헬리코박터 파일로리의 균수가 감소한다. 만성 헬리코박터 파일로리에 의한 위염에서 위축성 위염이 진행되고 이어서 장상피화생을 동반한 위위축이 관찰되는 데 이러한 변화는 궁극적으로 위암의 발병으로 이어질 수 있다.⁶⁾

현재 결론지어진 것은 아니나 많은 역학 연구결과로 보면 헬리코박터 파일로리성 위염에서 위암의 발병이 3-6배정도 높이가 나타나 헬리코박터 파일로리가 위암의 독립적인 위험요인으로 생각되고 있지만 그 기전은 아직 밝혀져 있지 않다. 또한 헬리코박터 파일로리에 의한 감염은 위 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue:점막연관림프조직) 임파암과 관련된

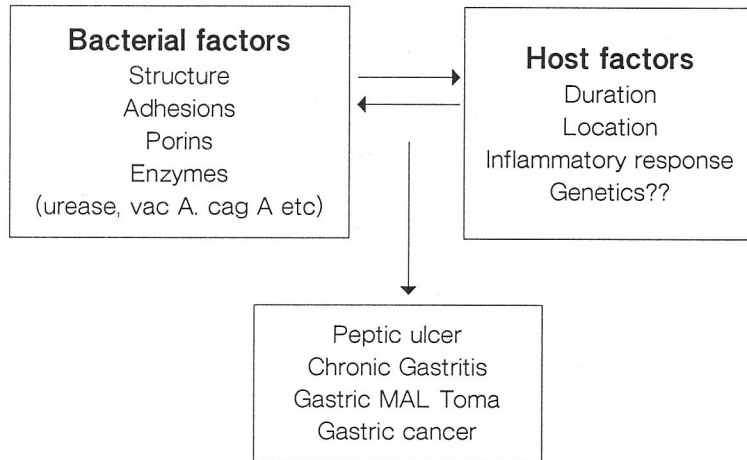


Figure 3. Outline of the bacterial and host factors in determining *H. pylori* induced gastrointestinal disease. From Ref. 1

어 있다.¹⁾

2) 헬리코박터 감염과 소화성 궤양

소화성 궤양이 헬리코박터 파일로리와 관련된다는 사실을 입증하는 증거는 다음 2가지이다. 하나는 대부분의 소화성 궤양이 헬리코박터 파일로리 감염과 관련이 있다는 점이고 다른 하나는 헬리코박터 파일로리를 치유하면 궤양의 재발이 현저히 감소한다는 사실이다.⁴⁾

하지만 헬리코박터 파일로리에 감염된 사람 중 왜 일부만 궤양이 발생하는지, 감염이 어떻게 궤양을 발생시키는지, 감염의 박멸이 위암의 발병을 줄이는데 대해서는 확실히 밝혀진 내용이 없다. 헬리코박터 파일로리 감염이 위산 분비의 변화를 일으켜 궤양을 발생시키는 것으로 보이지만 정확한 기전을 밝혀져 있지 않고 위궤양과 십이지장 궤양에서 발현 양상은 다를 것으로 보이지만 확실하지 않다.

십이지장 궤양 환자에 여러 위산 분비 이상이 관찰되나 정상인과 구분이 모호하다. 하지만 십이지장 궤양은 대체적으로 위산의 증가와 관련되어 있으며 특히 밤에 위산의 분비가 증가된 상태를 보인다. 이러한 위산 분비에 헬리코박터 파일로리가 관여하리라 보이지만 명확한 기전은 알 수 없다.

하나의 가설은 헬리코박터 파일로리 감염이 가스트

린을 증가시키고 소마토스타틴 분비를 감소시켜 결국 위산분비를 증가시켜 점막 손상이 발생한다는 것이다. 헬리코박터 파일로리 감염된 경우 궤양 여부와 관계없이 가스트린의 분비가 증가되고 소마토스타틴의 분비가 감소되어 있음이 밝혀졌다. 그러나 궤양이 없을 경우 대부분 이러한 변화에도 불구하고 위산의 분비는 정상이고 십이지장 궤양 환자에서는 위산 분비가 정상이거나 증가되어 있다. 이에 비추어 헬리코박터 파일로리 감염 그 자체보다 궤양에 대한 유전적 소인을 가진 것이 중요한 것으로 보인다. 또 다른 가설은 십이지장 점막이 위상피화생 (gastric metaplasia) 되어 균에 감염이 되고 결국 점막 손상이 발생하는 것이 아닌가 한다. 십이지장 궤양 환자에서 Bicarbonate의 분비가 정상인에 비해 명백히 감소되었음이 확인되는데 여기에도 헬리코박터 파일로리의 감염이 관련된 것으로 보인다. 위배출시간이 빨라지는 것이 관찰되나 일관되지는 않아 발병과정 중의 역할은 확실치 않다.¹⁾

위궤양에서는 헬리코박터 파일로리의 감염이나 NSAID가 중요한 원인으로 보인다. 위산 분비는 정상이거나 약간 감소되어있는 경향을 보이는데 위산이 심하지 않은 상태에서도 발생하는 것으로 보아 점막 방어 기전 장애가 있는 것으로 보여진다. 담즙역류가 종종 관찰되지만 역할은 명확치 않다.¹⁾

표 1. 헬리코박터 파일로리감염 검사 방법

검사방법		민감도 (%) 국내/외국	특이도 (%) 국내/외국	비고	비용 국내/외국
침 습 법	요소효소 분해방법*	85-97 /80-95,89-98	92 /95-100,93-98	내시경 검사 필요, 간편, 최근 PPI, 항생제, bismuth 제제사용시 위음성 CLO [®] , ultrapid urease test (HP kit, Pronto dry), Christensen's urea broth test, urease regent strip test	13,310원 /\$6-20 (+내시경비용)
	조직검사	63.4-94* 86.4 [†] 90-96 [‡] /80-90, 93-96	93-100 96 100 />95,98-99	염색과정 필요 * : H&E 염색 † : Giemsa 염색 ‡ : Warthin-Starry 염색	20,000원 /\$60-250
	배양검사	76-78.9 /80-98,72-92	100 /97-100	시간과 비용소모 감수성균 검사 가능	24,900원 /\$150
비 침 습 법	혈청검사	72-100 />80,86-94	18.8-92.4 />90,78-95	간편 조기 추적 검사로 불가능하다, ELISA, EIA, RIA, IF 등이 있다. PCR의 경우 특이도 높다.	11,209원 /\$40-100
	요소호기 검사	93 />90,90-96	100 />90,88-98	빠르고 간편, 조기 추적검사로 유용 최근 치료시 위음성, 장비와 가격 비 싸다 ³ C urea breath test ¹⁴ C urea breath test	36,234-50,000원 /\$20-25 (¹⁴ C) \$250-350 (¹³ C)

3. 헬리코박터 파일로리 진단

소화성 궤양이 있는 경우 반드시 헬리코박터 파일로리감염여부를 확인해야 한다. 치료할 대상이 아닌 경우 검사할 필요가 없다.

헬리코박터 파일로리 감염여부를 확인하는 방법은 여러 가지가 있다. 내시경을 시행한 경우라면 또는 필요한 경우에는 요소효소분해검사(Rapid Urease test)가 가장 우선적 시행할 검사이다.

여기서 음성이면 조직학적 검사로 진단할 수 있다. 요소효소분해검사가 양성이면 조직검사를 할 필요가 없다. PPI를 사용하고 있거나 현재 출혈이 있거나 최근에 있었다면 위음성 가능성이 높아진다.

내시경을 시행하지 않는 경우라면 혈청검사를 사용할 수 있지만 감염을 확인하기 위해 요소호기가 가장 좋다.⁷⁾

1) 침습적 검사법

(1) 요소효소 분해 검사

CLO 검사는 agar based 검사로 37°C 이상의 부화 온도가 요구되고 24시간이 걸린다. CLO검사는 단시간내 검사 결과를 판독할 때 위음성이 높아질 수 있다. 그러나 strip based 검사는 민감도도 높고 특별한 부화 온도가 필요치 않으며 검사 결과를 짧게는 20분 후 혹은 2시간 정도 내에 얻을 수 있다.⁸⁾

요소분해효소검사는 국내에서 민감도 85-97%로 특이도가 약 92%로 높아 내시경 검사가 가능한 의료기관에서 1차 검사로 추천된다. 균의 분포에 따라 위음성이 나올 수 있으므로 전정부와 체부에서 각각 1개의 조직을 채취해 검사하는 것이 좋다.³⁾

외국자료에서 CLO의 민감도는 97%정도이나 PPI 쓴 경우 41%, H₂길항제를 쓴 경우 76% 민감도를 보

이다. 이런 약제를 쓸 경우 검체를 여러 군데서 얻으면 민감도가 높아진다고 한다.⁷⁾ 조직검사용 검체를 준비하여 음성이면 조직검사를 내는 것도 한가지방법이다.⁷⁾

(2) 조직검사

조직검사는 단순 H&E 염색만으로 민감도 69.3-94%, 특이도 93-100%이다. Giemsa은 민감도 86.4%, 특이도 96%이며, Warthin-Starry 염색 등은 민감도 90%, 특이도 100%로 보고되고 있다. 따라서 Giemsa나 Warthin-Starry 염색을 병용하는 것이 추천되며 역시 조직을 2부위 이상 포함해야한다. 이 검사는 병리판독의사의 숙련도에 따라 영향을 받는다.³⁾

외국자료에서 조직검사의 민감도는 91%정도이나 PPI 쓴 경우 75%, H₂ 길항제를 쓴 경우 91% 민감도를 보인다.⁷⁾

(3) 배양검사

진단목적보다 항생제 내성 검사가 필요한 경우 이용된다. 검체를 균이 살아있도록 적절히 보관하여 옮기는 것이 중요하다.⁸⁾

외국자료에서 배양검사의 민감도는 85%정도이나 PPI 쓴 경우 50%, H₂길항제를 쓴 경우 74% 민감도를 보인다.⁷⁾

2) 비침습적 검사법

내시경을 시행하지 않은 경우 혈청학검사나 요소호기검사를 이용할 수 있다.

(1) 혈청학적 검사

하지만 외국과 달리 국내에서 혈청검사의 특이도가 18.8-92.4%로 낮은 것으로 보고되고 과거 감염과 현 감염을 구분하기 어려우므로 적합치 못하다.³⁾

외국에서는 민감도가 80-91%, 특이도가 90-97%로 보고되고 있다. 또한 *H. pylori* 제균 후 항체 역가가 떨어지는데 시간이 걸리기 때문에 추적검사로 활용하기 적합치 않다. 한 연구에 따르면 성공적으로 제균 후 5-6개월 내에 40-50%정도 역가가 감소한다고 한다.⁸⁾

(2) 요소호기검사

현재 임상 적용이 보편화되어 있지 않으나 민감도 93%, 특이도 100%로 매우 높아 향후 진단 및 제균 치료 후 검사에 널리 이용될 것으로 예상된다.³⁾

PPI 투여 중지 후 최소 1-2주, 항생제는 투여 중지 후 최소 4주 후에 하는 것이 좋으며 구강내 요소분해 효소 분비균이 존재하므로 urea를 캡슐에 담아 투여하는 것이 좋다. ¹⁴C는 저렴하고 신속하나 방사능 동위원소로 피폭과 관리가 문제가 있다. ¹³C는 방사선동위원소가 아닌 장점이 있으나 mass spectrometer가 필요해 비싸다. 최근 ¹³C가 주로 쓰인다.^{7,8)}

PPI나 H₂ 길항제 끊은 후 5일 후면 민감도가 회복되지만 일부에서는 그 영향이 4주 후까지 지속되는 경우도 있다.⁸⁾

4. 헬리코박터 파일로리 제균요법

1) 치료대상

헬리코박터 파일로리 치료 적응증은 많은 논란이 되어 왔다. 하지만 여러 합의기구(NIH, DHI, EHPGS, 아태회의)에서 헬리코박터 파일로리에 감염된 소화성 궤양에서는 감염을 치료해야 한다는데 의견일치를 보고 있다. 국내에서는 이러한 합의결과를 바탕으로 '대한 헬리코박터 연구회'에서 1998년 합의안을 제안한 바 있다.³⁾ 여기서는 이 합의안을 중심으로 살펴보고자 한다.

합의안에서는 헬리코박터 파일로리에 감염된 모든 소화성 궤양은 치료대상이 된다고 결론내리고 있다.³⁾ 소화성 궤양이라면 시작된 시기, 증상의 강도, NSAID의 복용, 치유중인 궤양, 반흔기 궤양 여부와 상관없이 모두 치료대상에 포함된다. 검사 없이 치료하는 것은 일반적으로 받아들여지지 않고 있으므로 반드시 검사 후 감염이 확인되면 치료해야 한다.

미찬가지로 치료할 목적이 아니면 검사를 할 필요가 없다.

소화불량 환자에서 헬리코박터 파일로리성 위염이 보다 정상 연령 대조군에 비해 많지만 궤양이 없는 소화불량환자에서 헬리코박터 파일로리 감염 치료에 대한 기준은 명확치 않다. 헬리코박터 파일로리 감염을 치유하면 표재성 위염이 급속히 회복된다. 하지만

표 2. 헬리코박터 파일로리감염의 치료용법

용법	복용기간	국내 치료율	외국 치료율	비고
PPI*+AMO [†] +CLA [‡]	1-2주	90% (80.4)	86-91%	초치료 1차약으로 가장 적합
PPI+AMO+MET [§]	1-2주		77-83%	초치료 1차약
PPI+MET+CLA	1주		87-91%	국내에서 1차약으로 추천안함
PPI+BIS +MET+TET [¶]	1주	92.4 (62.5)	94-98%	국내에서 초치료 실패시 2차약

PPI*: Omeprazol 20 mg, Lansoprazole 30 mg 또는 Pantoprazole 40 mg 2회

AMO[†]: Amoxicillin (Ampicillin안됨) 1000 mg 2회

CLA[‡]: Clarithromycin 500 mg 2회

MET[§]: Metronidazole 500 mg 2회(3제 요법), 400-500 mg 3-4회(4제요법)

BIS^{||}: Bisthmus 120 mg 2회

TET[¶]: Tetracycline (Doxicycline안됨) 500 mg 4회

헬리코박터 파일로리감염을 치유하여도 증상이 남아 있는 경우가 많아 비궤양성 소화불량은 헬리코박터 파일로리 감염과 무관한 기능성 질환으로 보고하기도 한다.

소화성 궤양이나 위 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue:점막연관림프조직) 임파암이 없는 한 헬리코박터 파일로리 제균요법은 사용하지 않는다. 또한 암을 예방하기 위한 헬리코박터 파일로리 제균요법은 적용되지 않는다.^{3,9)}

2) 치료용법

헬리코박터 파일로리의 치료에는 여러 가지 약제가 사용되는데 최근에는 bisthmus(BIS)를 근간으로 하는 4제 요법과 PPI제제에 2가지 항생제를 혼합한 3제 요법이 주로 받아들여지고 있다.⁹⁾

국내에서는 1998년 유럽이나 아태회의 등에서 제시된 안을 근간으로 초치료로 PPI를 근간으로 하는 3제 요법을 추천하고 있다. PPI에 아목사실린(AMO), 클라리스로마이신(CLA), 메트로니다졸(MET) 중 2가지 항생제를 병합하여 사용하는데 국내에서 메트로니다졸에 대한 내성률이 50%이상으로 보고되고 클라리스로마이신 내성률이 10%미만으로 보고되어 PPI+CLA+AMO 조합의 1주 또는 2주가 가장 적합하다고 추천하고 있다. 한편 CLA사용에 문제가 있는 경우 PPI+AMO+MET 조합의 2주 투여가 적합하다고 보고 있다.

첫단계 치료가 실패한 경우 PPI+BIS+MET+tertracyclin(TET) 4제 요법 1주 투여가 적합한 약제처방으로 합의되었다.³⁾ (표 2)

이후에도 실패하면 전문센터로 의뢰하는 것이 좋다.¹⁰⁾

제균 용법의 부작용은 bisthmus를 함유한 제제가 많아 탈락률도 높다.

3) 치유확인

제균치료 후 박멸여부를 모두 확인해야 하느냐는 논쟁의 여지가 있다. 국내에서는 위궤양, 합병증이 있는 십이지장 궤양, 증상이 완화되지 않거나 재발된 궤양 등을 적응대상으로 합의하였다.³⁾ 치료 중단 후 4주 후에 박멸여부를 확인하는 것이 좋다. PPI는 헬리코박터 파일로리의 증식에 영향을 끼치므로 최소 검사 1주전에 중단해야 하며 H₂ 수용체 길항제는 요소 호기 검사에 영향을 줄 수 있다. 다른 산분비억제제는 영향이 없으므로 사용하면서 검사해도 된다.¹⁰⁾ 치유여부를 확인하는 가장 좋은 방법은 요소호기 검사이다. 혈청검사는 항체역가의 감소가 매우 느리기 때문에 사용하지 않는다.

4) 헬리코박터 제균 후 궤양 재발률 및 재 감염률

일반적으로 소화성 궤양의 재발률은 70-80%이나 제균 치료후 5%이하의 재발률을 보인다고 한다.¹¹⁾ 국내 연구는 매우 드문데, 41명을 43개월 추적한 한 연구결과 십이지장 궤양이 14.6% 재발하였으며 이중 헬리코박터가 재감염된 환자의 35.3%에서 재발된 반면 재감염이 없던 사례에서는 재발한 예가 한예도 없다고 한다.¹²⁾

외국에서 재감염률은 보고마다 달라 0.8~35.3%까지 보고되고 있는데 결과가 다양한 원인은 재활성화와 재감염률의 감별이 어렵기 때문으로 보고 있다.¹¹⁾ 국내에서 재감염률은 2개 연구에서 각각 2.6%, 20%로 보고하고 있다.¹³⁾

참 고 문 헌

- 1 Valle JD. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. International edition:McGRAW-Hill Co.; 1998. p1649-63.
- 2 Robert Ph logan, Alexander M Hirschl. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Curr Opin Gastroenterol 1996;12(S1):1-5.
- 3 대한 *Helicobacter pylori* 연구회, 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료, 대한소화기학회지 1998;32:275-89.
- 4 Soll AH, Jon Isenberg. Peptic ulcer disease: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Cecil Textbook of medicine, 21th Ed Philadelphia:WB Saunders Co.; 1998. p671-5.
- 5 Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori* In: Sleisenger's & Fordtran's Gastrointestinal disease, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998 p604-19.
- 6 Soll AH. Gastritis and *Helicobacter* In: Cecil Textbook of medicine, 21th Ed Philadelphia:WB Saunders Co.; 1998. p668-70.
- 7 Howden CW, Hunt RH. Guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2330-7.
- 8 Norbert Lehn, Francis Megraud. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Curr Opin Gastroenterol 1996;12(S1):6-10.
- 9 Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. JAMA 1996;275(8):622-9.
- 10 Graham DY. Peptic ulcer disease: edical treatment. Complications In: Cecil Textbook of medicine, 21th Ed Philadelphia:WB Saunders Co.; 1998. p675-9.
- 11 박두호. 한국인의 소화성 궤양. 대한내과학회지 1998;55(4):437-45.
- 12 김나영, 임선희, 이계희, 정현채, 송인성, 김정룡. *H.pylori*가 박멸된 십이지장 궤양 환자에서의 *H. pylori* 재감염률. 대한 내과학회지 1997;53(Suppl I);S76.
- 13 김진호, 송인성, 박실무, 민영일. 박멸이 성공적으로 이루어진 소화성 궤양 환자에서 *Helicobacter pylori* 재감염. 대한소화기학회지 1998;31:23.