Helicobacter pylori 음성 소화성 궤양

송지현¹, 김상균²서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 내과 및 헬스케어연구소¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소²

Helicobacter pylori-negative Peptic Ulcer

Ji Hyun Song¹, Sang Gyun Kim²Department of Internal Medicine and Healthcare Research Institute, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center¹,
Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea

Helicobacter pylori is the most important etiology of peptic ulcer disease. With the gradual eradication of *H. pylori* and the increase in the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the proportion of *H. pylori*-negative peptic ulcers has been increasing. It is important for false negative results to be ruled out in *H. pylori*-negative peptic ulcers, and medical treatment for long-term maintenance should be considered because of the high risk of recurrence and related complications associated with the disease. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:115-117**)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Negativity; Peptic ulcer

서론

과거 “no acid, no ulcer”로 대표되는 소화성 궤양의 교과서적 기술은 더 이상 진리가 아님이 지난 20여 년의 많은 연구 결과를 통해 증명되어 왔다. 실제로 소화성 궤양의 많은 부분에 *Helicobacter pylori*가 관여하고 있으며, *H. pylori*를 제균 치료하면 소화성 궤양의 재발을 막을 수 있다는 연구 결과를 통해 과거에 비해 재발성 또는 난치성 소화성 궤양의 비율은 크게 감소하고 있다. 또한 제산제로 출발한 소화성 궤양의 치료제는 히스타민 수용체 억제제를 거쳐 다양한 프로톤 펌프 억제제의 개발로 인하여 재발성 소화성 궤양의 빈도를 크게 낮추어 왔다.

그러나 이러한 ‘post-*H. pylori* and proton pump inhibitor era’에도 내과적 치료에 반응하지 않거나 재발이 잦은 소화성 궤양은 최근까지도 드물지 않게 관찰되고 있다. 특히 만성 질환의 증가로 인한 여러 약제 사용에 의한 소화성 궤양의 비율이 증가하고 있고, 특별히 원인이 밝혀지지 않는 *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 비율도 증가하고 있는 실정이다.

이에 본 논문에서는 *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 원인과

치료 및 예후에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 원인

소화성 궤양의 대표적인 원인으로는 *H. pylori* 감염과 더불어 비스테로이드 소염제의 사용이 알려져 있으며, 그 외에도 다른 여러 원인이 있을 수 있다. 이 중 *H. pylori* 감염 소화성 궤양은 과거 위궤양의 경우 70% 이상, 십이지장궤양의 90%를 이상을 차지하고 있었으나, 최근 제균 치료가 보편화되면서 상대적으로 음성 소화성 궤양의 빈도가 증가하고 있다. *H. pylori* 음성 소화성 궤양은 아시아에서 전체 소화성 궤양의 10~30%를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 우리나라의 보고에서는 20% 내외로 보고되고 있다.¹⁻⁴

소화성 궤양에서 *H. pylori* 감염이 밝혀지지 않은 경우 첫 감별 진단은 위음성의 가능성이다. *H. pylori* 감염에 대한 검사는 종류에 따라 민감도와 특이도가 90~95% 정도로, 한두 가지 검사로 감염 여부를 단정할 수 없으므로 감염 음성으로 확신하려면 여러 가지 검사가 필요할 수 있다.

H. pylori 감염에 대한 검사는 내시경을 이용하는 침습적 검사와 그렇지 않은 비침습적 검사로 나눌 수 있다. 침습적 검사는 급속요소분해효소검사와 조직검사 및 배양검사가 대표적이다. *H. pylori*의 위내 분포가 균질하지 않으므로, 조직을 채취하는 과정에서 위음성이 발생할 수 있다. 따라서 이에 따른 위

Received: March 9, 2017 Revised: March 20, 2017 Accepted: March 25, 2017

Corresponding author: Sang Gyun Kim
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-740-8112, Fax: +82-2-743-6701, E-mail: harley1333@hanmail.net

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

음성의 가능성을 줄이기 위해서는 한 부위가 아닌 여러 부위에서 조직을 채취하는 것을 권유하고 있고, 우리나라의 가이드라인에서는 가급적 점막 위축 및 장상피 화생이 적은 부위에서 채취할 것을 권유하고 있다.⁵ 또한 위장관 출혈 직후, 항생제 및 프로톤 펌프 억제제 사용 중에는 위음성의 가능성이 높으므로, 제균 치료를 시행한 경우에는 약제 투여 종료 후 4주 이후, 프로톤 펌프 억제제는 투여 종료 2주 이후에 검사를 시행할 것을 권유하고 있다.⁵

비침습적 검사는 요소호기검사, 혈청 항체검사, 대변항원검사 등이 대표적이다. 요소호기검사는 위내 균 분포에 영향을 받지 않는다는 장점이 있으나, 제균 치료 및 프로톤 펌프 투여 중에는 위음성의 가능성이 마찬가지로 존재한다. 혈청 항체검사는 위내 균 분포 및 약제 투여 등에 영향을 받지 않으나, 현성 감염을 정확히 반영하지 못한다는 단점이 있다. 즉, 감염된 상태에서 위음성을 보이는 경우도 있고, 제균이 이루어진 경우에도 바로 음전이 되지 않아 오랜 기간 위양성을 보이는 경우도 있다.⁶ 대변항원검사는 90% 정도의 민감도 및 특이도를 보이고 있으나, 요소호기검사와 마찬가지로 프로톤 펌프 억제제 및 항생제 투여 직후에는 위음성을 보일 수 있다.⁵

위음성이 배제된다면 비스테로이드 소염제를 사용하지 않는 지 다시 한번 확인하는 것이 필요하다. 일반적인 비스테로이드 소염제 이외에도 복합제제로 출시되는 약제도 많고, 여러 약제를 복용하는 고령의 환자의 경우에는 환자 자신이 복용하는 약제에 대해 잘 모르고 있는 경우가 많기 때문이다. 또한 일반적인 비스테로이드 소염제 이외에도 저용량 아스피린, 항혈소판제 및 최근에 새로 나온 항응고제 등 궤양의 위험 요인이 되는 약제에 대한 충분한 확인이 필요하다.

H. pylori 감염과 약제가 배제된다면 그 외의 원인으로 반드시 감별이 필요한 것은 악성 궤양의 가능성이다. 악성 궤양의 일부에서는 조직검사에서 진단이 되지 않는 경우가 있으므로 반드시 추적검사를 통해 치유 여부를 확인하여야 한다. 또한 육안으로 악성이 의심되는 경우에는 반드시 재검을 통해 악성 여부를 확인하여야 한다.

악성이 배제된 *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 그 외 원인으로 는 졸링거-엘리슨증후군(Zollinger-Ellison syndrome), 크론병(Crohn's disease), 베체트병(Behcet's disease), 매독, 결핵, 거대세포바이러스, 헤르페스 바이러스 등의 감염성 질환이 있다.⁷

H. pylori 음성 소화성 궤양의 위험 요인으로서는 고령, 심각한 기저 질환 및 정신적 스트레스 등이 제기되고 있다. 대부분의 연구에서는 *H. pylori* 또는 비스테로이드 소염제에 의한 궤양을 갖는 환자에 비해 음성 소화성 궤양 환자의 평균 연령이 높은 것으로 보고하고 있다. 이에 대한 원인으로는 연령 증가에 따른 프로스타글란딘의 분비 감소가 영향을 미쳤을 가능성이

제기되고 있다.⁸

간기능 저하를 동반하는 만성 간질환, 신기능이 저하된 만성 신질환, 심부전 및 중환자실과 같은 집중 치료를 받는 경우도 소화성 궤양의 위험 요인으로 알려져 있다. 또한 정신적인 스트레스 및 뇌졸중도 소화성 궤양의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁷

2. *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 치료 및 경과

H. pylori 음성 소화성 궤양 중 비스테로이드 소염제에 의한 경우는 가능하면 원인 약제를 중단하는 것이 바람직하나, 대부분의 환자는 장기간 지속 사용이 불가피한 경우가 많으므로 일방적인 중단은 어려운 경우가 많다. 이 경우 가능하면 약제의 용량을 줄이거나, 여러 약제를 복합하는 경우 단일 약제로 변경하거나, 선택적 COX-2 억제제로 변경하는 것이 위험성을 줄이는 것으로 알려져 있다. 그러나 선택적 COX-2 억제제의 경우에도 소화성 궤양 발생의 위험도는 위약에 비해 두 배로 알려져 있으며, 소화성 궤양의 발생 위험도가 높은 고령, 여성, 이전 소화성 궤양의 병력, 심각한 기저 질환 등이 동반된 경우에는 프로톤 펌프 억제제를 병용 투여하는 것이 가장 효과적인 것으로 알려져 있다.⁹

비스테로이드 소염제의 사용 병력이 없으면서 특별한 원인이 밝혀지지 않은 *H. pylori* 음성 소화성 궤양은 특발성 소화성 궤양이라고 할 수 있다. 일반적인 소화성 궤양과 마찬가지로 프로톤 펌프 억제제에 효과를 보이지만 약제를 중단하는 경우 많게는 35%에서 재발함이 알려져 있다.¹⁰ 그러나 장기간 유지하는 경우 언제까지 투여하여야 할지, 장기간 투여에 따른 예방 효과가 어떨지에 대해서는 아직까지 잘 알려진 바가 없다. 최근 개발된 potassium-competitive acid blocker는 potassium과 경쟁적으로 H⁺, K⁺ATPase를 가역적으로 억제하는 기전을 가진 약제로, 기존의 프로톤 펌프 억제제에 비해 작용 시간이 빠르고 위산 분비를 억제하는 데 장점이 있을 것으로 기대되고 있다.¹¹

H. pylori 음성 특발성 소화성 궤양은 장기 추적 관찰 시 재발률은 25% 내외, 출혈을 동반한 경우 재출혈률은 30~40%로 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다.^{4,12-14} 특히 우리나라의 한 연구에서는 기존의 연구와는 달리 나이, 성별, 기저 질환, 궤양의 위치, 궤양의 치료 기간 및 비스테로이드 소염제에 의한 궤양은 소화성 궤양의 재발의 위험 요인으로 나타나지 않은 반면, 특발성 소화성 궤양의 경우 재발의 위험이 높아지는 것으로 나타났다.⁴ *H. pylori* 감염 여부를만 비교한 한 후향 연구에서는 *H. pylori* 음성 소화성 궤양의 장기추적관찰 결과 5년 누적 재발률은 36.4%였으며, 고령, 남자 및 만성 신질환이 위험 요인으로 나타났다.¹⁴

결론

H. pylori 음성 소화성 궤양은 *H. pylori* 제균 치료가 보편화되면서 점차 증가하고 있다. 그 원인으로 가장 처음 감별해야 할 것은 위음성의 가능성이며, 이를 위해서는 반복적인 검사를 통해 확인하여야 한다. 특발성 소화성 궤양은 재발 및 재출혈의 가능성이 높으므로 장기간의 치료가 필요할 가능성이 높다. 따라서 정기적인 추적관찰을 통해 치료의 유지 또는 중단 여부를 확인하는 것이 필요하다.

REFERENCES

- Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol* 2014;20:706-713.
- 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.
- Kang JM, Seo PJ, Kim N, et al. Analysis of direct medical care costs of peptic ulcer disease in a Korean tertiary medical center. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:36-42.
- Yoon H, Kim SG, Jung HC, Song IS. High recurrence rate of idiopathic peptic ulcers in long-term follow-up. *Gut Liver* 2013;7:175-181.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
- Luthra GK, DiNuzzo AR, Gourley WK, Crowe SE. Comparison of biopsy and serological methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the potential role of antibiotics. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1291-1296.
- Chang YW. Non-*Helicobacter pylori*, non-nonsteroidal anti-inflammatory drug peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2016;67:313-317.
- Cryer B, Redfern JS, Goldschmiedt M, Lee E, Feldman M. Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. *Gastroenterology* 1992;102:1118-1123.
- Yap PR, Goh KL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induced dyspepsia. *Curr Pharm Des* 2015;21:5073-5081.
- Bytzer P, Teglbjaerg PS. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1409-1416.
- Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2016;168:12-22.
- Chung WC, Jeon EJ, Kim DB, et al. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2015;21:8636-8643.
- Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009;137:525-531.
- Seo JH, Hong SJ, Kim JH, et al. Long-term recurrence rates of peptic ulcers without *Helicobacter pylori*. *Gut Liver* 2016;10:719-725.