위암의 화학 예방 요법: *Helicobacter* 제균 치료

김은진, 이항락

한양대학교병원 소화기내과

Chemoprevention of Gastric Cancer: *Helicobacter pylori* Eradication

Eun Jin Kim, Hang Lak Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Gastric cancer is one of the most common fatal malignancies in the world, with a high incidence in Korea and Japan. *Helicobacter pylori* infection is an important factor in the pathogenesis of gastric cancer. Epidemiological studies have shown a strong causal relationship between *H. pylori* infection and gastric cancer. Animal studies have also shown that eradication of *H. pylori* infection, especially at the early stage, is effective in preventing *H. pylori*-related gastric carcinogenesis. *H. pylori* eradication leads to regression and prevents the progression of gastric precancerous lesions but only in a minority of cases. *H. pylori* eradication appears to be the most promising approach for gastric cancer prevention. The current available data from human studies show that *H. pylori* eradication can reduce the risk of developing gastric cancer, and this strategy is more useful in patients without atrophic gastritis or intestinal metaplasia. A longer follow-up and additional studies are needed for a better understanding of this issue. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2017;17:166-168)

Key Words: Chemoprevention; *Helicobacter pylori*; Stomach neoplasms

서론

전 세계적으로 위암 발생은 감소하는 추세이지만 위암은 다섯 번째로 흔하게 발생하는 암이며 암 사망률로는 세 번째로 높은 암이다. 2012년도 Globocan 통계¹에 따르면 한 해 동안 전 세계적으로 952,000건의 위암이 발생하였으며 이는 전체 암 발생의 6.8%를 차지하고 폐암, 유방암, 대장암, 전립선암에 이어 다섯 번째에 해당된다. 아직까지 위암은 우리나라에서 가장 흔하게 발생하는 암종이며 우리나라는 전 세계적으로 위암 발생률이 가장 높은 나라 중 하나이다. 위암 발생에 영향을 미치는 요인으로는 *Helicobacter pylori* 감염이 중요한 위험인자이며 그 외 성별 및 지역적인 특성, 식이요인, 유전적인 요인도 연관이 있다. 국제 암 연구소에는 이미 1994년에 *H. pylori*를 위암 발생에 영향을 미치는 Group I carcinogen으로 지정한 바 있다.² *H. pylori*가 위암의 주요 원인인자라고 알려져 있지만 제균 치료로 인한 위암 예방 효과를 확실하고 정확하게 입증하는 것은 쉽지 않다. 본 종설에서는 이에 대한 현재까지의

주요 연구결과에 대해 정리해보고자 한다.

본론

1. *H. pylori*가 위암을 일으키는 기전

일반적으로 *H. pylori*가 위암을 일으키는 것은 CagA 등 세균 독성인자, 유전적인 감수성으로 대변되는 숙주인자, 환경인자 등이 복합적으로 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.³ 특히 *H. pylori* 감염에 의한 만성적인 위 염증은 nuclear factor- κ B 발현을 증가시켜 활성화 유도 사이티딘 디아미나제 (activation-induced cytidine deaminase, AID)의 발현을 유도하게 되며, AID가 TP53, CDKN2B-CDKN2A 등 여러 암 억제 유전자의 돌연변이를 유발시키는 것이 위암을 일으키는 중요한 기전 중에 하나라고 알려져 있다.⁴ 동시에 interleukin-1, tumor necrosis factor- α 등 염증성 사이토카인의 발현을 증가시키고 산화스트레스를 조장하여 DNA 메틸화 이상 및 microRNA 발현 변화를 초래함으로써 위암 발생에 기여한다고 알려져 있다.

2. *H. pylori* 감염과 위암 발생과의 연관성

H. pylori 감염이 위암과 관련이 있을 것이라는 주장은 혈액학적 검사에 근거하여 1989년도에 처음 제시되었다.⁵ 위축성

Received: October 23, 2017 Revised: November 6, 2017 Accepted: November 7, 2017

Corresponding author: Hang Lak Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Seoul Hospital, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8354, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: alwayshang@hanyang.ac.kr

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.

위염 환자군이 대조군보다 *H. pylori* 감염자에서 많다는 것에 근거하여 위암과의 관련성이 제시되었다. 특히 장형 위암(intestinal type gastric cancer) 환자에서 *H. pylori* 감염이 현저하게 많이 나타나 *H. pylori* 양성 위암은 미만형보다 장형 위암과 관련성이 높다고 보고되었다. 여러 연구를 종합해 보면 *H. pylori* 감염은 위암 발생의 위험도를 2.8~6.0배 증가시키며 특히 분문부를 제외한 위암의 위험성이 높은 것으로 보고되었다.⁶⁻⁸ 미국, 일본, 유럽 등지의 13개국의 참여한 연구에서 *H. pylori* 감염자가 비 감염자에 비해 위암 발생 위험이 6배 증가한다고 보고했다. 최근 일본의 대규모 연구에서 *H. pylori* 감염 환자 1,246명과 비 감염자 280명을 평균 7.8년간 추적관찰한 결과 감염자에서는 36명(2.9%)에서 위암이 발생하였으나 비 감염자에서는 한 명도 발생하지 않았다. 국내 연구¹⁰는 총 1,790명을 평균 9.4년간 추적관찰하였을 때 5명의 환자에서 위암이 발생하였으며 모두 *H. pylori* 양성이었으며 특히 장상피화생이 있는 경우 위암 발생 위험이 10.9배 증가하였다고 보고했다.

3. *H. pylori* 제균 치료는 과연 위암의 전구 병변인 위축성 위염과 장상피화생을 호전시킬 수 있는가?

장형 위암은 만성 위염, 만성 위축성 위염, 장상피화생(intestinal metaplasia), 이형성(dysplasia)의 순차적인 과정을 통해 발생한다. *H. pylori* 양성인 위축성 위염의 경우, 위암 발생률은 *H. pylori* 양성이나 위축성 위염이 없는 경우에 비해 4.9배, *H. pylori* 음성이고 위축성 위염이 없는 경우에 비해 14.5배 증가하는 것으로 알려져 있다.^{9,11} *H. pylori* 양성인 장상피화생의 경우에도 *H. pylori* 양성이면서 장상피화생이 없는 경우에 비해 위암 발생률이 6.4배 증가하고, 국내 연구에서도 10.9배 증가하는 것으로 보고되어, 위축성 위염과 장상피화생은 위암 발생의 중요한 전암 병변으로 알려져 있다.^{9,10} 우리나라에서도 건강검진 내시경에서 위축성 위염과 장상피화생은 흔히 관찰되는데, 대략적으로 16세 이상에서의 전정부 위축성 위염 유병률은 42.5%, 체부에서 20.1%, 장상피화생은 전정부에서 28.6%, 체부에서 21.2%였다.¹² 따라서 제균 치료는 *H. pylori* 감염, 위축성 위염, 장상피화생의 유병률이 높은 국가에서 위암을 예방하는 중요한 의미를 가질 수 있다. *H. pylori* 감염을 동반한 위축성 위염에서 제균 치료 후에 위점막의 위축도가 호전되었고 장상피화생으로의 진행을 예방할 수 있었으며, 무작위 대조군 연구에서 위암 발생을 예방할 수 있었다는 연구결과를 바탕으로 일본에서의 *H. pylori* 진료지침과 Maastricht 지침에서 제균 치료를 권고하였다.¹³ 일반적으로 장상피화생은 제균 치료 후에 조직학적으로 호전되지 않았다는 연구가 대부분으로, 위암 발생 과정 중 'point of no return' 시점을 지난

것으로 간주한다.^{14,15} 따라서 이미 *H. pylori* 제균 치료가 위암을 예방할 수 있는 효과적인 방법이나, 이미 장상피화생이 진행된 전암 병변이 있는 경우에는 위암 예방 효과가 적다. 중국에서 진행되었던 무작위 전향 연구에서도 *H. pylori* 제균 치료는 장상피화생이 진행되지 않은 경우 위암 예방 효과가 있었으나, 장상피화생이 진행된 전암 병변이 포함된 군에서는 위암 예방 효과가 없었다.¹⁶ 그러나 내시경으로 위축성 위염 환자에서 동반된 초기 장상피화생의 유무를 관찰하기 쉽지 않기 때문에, 위축성 위염과 장상피화생을 각각 구분하여 진행한 연구들에서 선택 편향(selection bias)이 개입되었을 가능성이 있다. 따라서 향후 장상피화생 환자에서 *H. pylori* 제균 치료가 위암을 예방할 수 있는가에 대해 잘 고안된 대규모 전향 연구가 필요하다. 위축성 위염 환자에서의 긍정적인 연구결과를 고려할 때, *H. pylori*를 제균함으로써 위축성 위염과 장상피화생 환자의 일부에서 염증을 호전시키고 위암 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대한다.¹⁷

4. *H. pylori* 제균 치료와 위암 발생률

H. pylori 제균 치료가 위암 발생을 감소시킬 수 있는가에 대해 정확한 결론을 내리기 위해서는 코호트 연구가 아닌 전향적인 대규모 무작위 배정 연구가 필요하다. 그러나 현실적으로 이러한 연구는 시행하기 불가능하다. 그러나 대표적인 아시아 지역 연구를 소개하면 일본의 Uemura 등⁹은 *H. pylori* 감염 유무를 확인한 뒤 전향적으로 평균 8년간 추적관찰했으며 *H. pylori*에 감염된 환자에서만 위암이 발생되었다고 보고하였다. 또 다른 아시아 국가의 대규모 연구로 중국의 Wong 등¹⁶의 연구에서는 중국의 위암 고 위험 지역에서 *H. pylori*에 감염된 건강한 1,630명의 성인을 위약을 투여한 군과 *H. pylori* 제균 치료를 시행한 군으로 무작위 배정한 뒤 평균 7.5년을 추적관찰한 결과 위축성 위염이나 장상피화생 같은 전암성 병변이 없는 환자들에서는 *H. pylori* 제균 치료군에서 위약 투여군에 비해 위암 발생률이 통계적으로 의미 있게 감소했다. 이러한 결과는 제균 치료가 전암성 위병변을 가진 위암의 고 위험군에서는 효과적이지 못할 수 있다는 것을 시사하며 따라서 위암 예방을 위해서는 위축성 변화나 장상피화생이 발생하기 전 제균 치료를 하는 것이 이상적이라는 것을 시사한다. 따라서 최근 일본에서는 2013년부터 *H. pylori* 제균 치료에 대한 보험 급여 기준을 만성위염이 있는 모든 환자로 확대했다. 2015년에 발표된 *H. pylori* 감염관리에 대한 유럽의 Maastricht 4차 합의안 보고서에서도 위암 예방을 위한 *H. pylori* 제균 치료를 추천하고 있다. 최근에 *H. pylori* 제균 치료가 위암 발생에 영향을 미치는지 확인하기 위해 체계적 문헌고찰과 메타 분석이 있었으며 *H. pylori* 제균 치료는 위암 발생의 위험을 낮추는 것으로 조사

되었으며 특이한 점은 지역이나 인종 등의 기저 위험도에 따른 영향은 없는 것으로 보고하였다.¹⁸

결론

현재까지 시행된 많은 개별연구를 종합해 보면 *H. pylori* 제균 치료가 위암 예방에 효과가 있다는 연구가 더 우세하다. 각국의 권고안도 *H. pylori* 제균 치료를 위암 예방을 위한 효과적인 방법으로 추천하고 있다. 그러나 과연 어느 시점에서 제균 치료를 시행하는 것이 적당한지는 아직 논쟁이 되고 있지만 위축성 위염이나 장상피화생이 모두 진행된 경우보다 초기에 *H. pylori* 제균 치료를 해야 위암 발생에 예방효과가 높다고 생각된다. 따라서 향후 제균 치료에 대한 보험급여 기준의 확대도 필요하다.

REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65: 87-108.
2. IARC Working Group. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
3. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644.
4. Shin CM, Kim N, Jung Y, et al. Genome-wide DNA methylation profiles in noncancerous gastric mucosae with regard to *Helicobacter pylori* infection and the presence of gastric cancer. *Helicobacter* 2011;16:179-188.
5. Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al. *Campylobacter pylori*-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989;84:775-781.
6. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302: 302-1305.
7. Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O, et al. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993;105:1098-1103.
8. 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.
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
10. Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:448-454.
11. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-143.
12. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population. *J Prev Med Public Health* 2008;41:373-379.
13. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
14. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005;50: 1517-1522.
15. Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998;3:236-240.
16. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
17. 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.
18. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150:1113-1124.e5.