Helicobacter pylori 제균 치료로 이시성 위암의 발생을 예방할 수 있다

박종규

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실

Helicobacter pylori Eradication Prevents the Occurrence of Metachronous Gastric Cancer

Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, Ulsan University College of Medicine, Gangneung, Korea

Article: *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer (N Engl J Med 2018;378:1085-1095)

요약: 조기 위암을 내시경으로 절제한 경우 위가 보존되어 남아있기 때문에 이시성(metachronous) 위암이 발생할 수 있으며 보고에 의하면 매년 3% 정도 발생한다.¹ 위암 환자는 일반적으로 위축성 위염과 장상피화생과 같은 전암성 병변이 동반된다. 초기 연구에서는 조기 위암의 내시경 절제술 후 *Helicobacter pylori*에 대한 제균 요법을 시행한 경우 조기 위암의 재발률이 현저히 줄었으나 후발 연구에서는 재발률에 있어 유의한 차이를 보이지 못하였다.²⁻⁵ 이번 연구는 조기 위암 혹은 고도 선종으로 내시경 절제술을 시행 받은 환자에서 *H. pylori* 제균이 이시성 위암의 발생과 조직학 변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.⁶ 18세에서 77세까지 내시경 절제술이 가능한 위암 환자와 고도 선종 환자를 대상으로 하였으며, 내시경 절제술을 받기 전에 1:1의 비율로 *H. pylori* 제균군과 위약군으로 무작위로 배정한 이중 맹검, 위약 대조군 연구이다. 일차 평가변수는 이시성 위암의 발병률과 3년 후 위체부 소만에서 점막위축의 호전 정도였고, 이차 평가변수는 이시성 선종의 발병률과 전체 생존율이었다. 무작위로 배정된 470명의 환자에서 396명(제균군 194명, 위약군 202명)이 변형된 치료목적 분석군(modified intention-to-treat population)에 포함되었다. 3년 후 조직학적 분석은 327명(제균군 162명, 위약군 165명)에서 이루어졌다. 중앙값 5.9년의 추적관찰기간 동안 이시성 위암은 제균군과 위약군에서 각각 14명(7.2%)과 27명(13.4%)에서 발

생하였으며, 제균군의 위험비는 0.5 (95% confidence interval [CI], 0.26~0.94; $P=0.03$)였다. 3년 후 시행한 조직학적 분석에서 위체부 소만에서 점막위축의 호전은 제균군에서 48.4%, 위약군에서 15.0% ($P<0.001$)로 제균군에서 의미 있는 호전을 보였으며, 같은 부위에서 장상피화생의 호전도 위약군보다 제균군에서 더 높았다(18.3% vs. 36.6%, $P<0.001$). 그러나 이차 평가변수인 이시성 선종과 전체 생존율은 두 그룹간에 차이를 보이지 않았다. *H. pylori* 제균 상태에 따라 분석하였을 때 이시성 위암은 지속적인 감염이 있는 228명 중 32명(14.0%)에서 발병하였고, 제균된 167명 중에서는 9명(5.4%)에서 발병하였다. *H. pylori*가 제균된 환자에서 이시성 위암 발병에 대한 위험비는 0.32 (95% CI, 0.15~0.66; $P=0.002$)였다. 결론적으로 조기 위암으로 내시경 절제술을 시행 받은 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 받았을 때 이시성 위암의 발생이 감소하였고, 위체부의 점막위축이 호전되었다.

해설: 위암 예방에서 가장 중요한 치료 대상은 *H. pylori* 감염이다. *H. pylori*는 역학, 기초 및 임상 연구를 통해 위암 발병의 다양한 원인들 중 가장 중요한 요인으로 확인되었다. 비분문부 위암의 약 90%가 *H. pylori* 감염에 의해 발생되며, 제균 치료는 잘 수행된 여러 임상 연구에서 위암 예방에 효과적인 것으로 나타났다. 위암 유병률이 높은 대만에서 *H. pylori*에 대해 집단 제균 치료를 시행한 결과 위암 발병이 현저하게 감소하였다.⁷ 위암 발병과 연관된 인자를 알아보기 위해 15년 이상 장기간 추적 관찰한 두 연구에서 *H. pylori* 제균 치료가 마늘이나 비타민과 같은 항산화제보다 위암이나 전암 병변으로의 진행을 예방하는데 효과적이었으며,⁸ 조직학적 측면에서 두 개의 메타분

Received: April 26, 2018 Revised: May 1, 2018 Accepted: May 2, 2018

Corresponding author: Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, Ulsan University College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Saecheon-myeon, Gangneung 25440, Korea

Tel: +82-33-610-3949, Fax: +82-33-641-8130, E-mail: sajahoooo@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5474-6794>

Copyright © 2018 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.

석에서 제균 치료는 체부와 전정부의 점막위축을 의미 있게 호 전시켰다.^{9,10} 일반적으로 심한 위축성 위염이나 장상피화생은 *H. pylori* 제균 치료에도 새로운 위암 발생을 막을 수 없는 단계, 즉 돌아올 수 없는 지점(point of no return)으로 간주된다.^{11,12} 그러나 조기 위암의 내시경 절제 후 *H. pylori* 제균 치료에 의해 위암 발생이 감소한다고 보고되고 있어 이러한 주장과는 상충된 결과를 보여준다.^{2,3} 따라서 이러한 단계에서도 제균 치료는 위의 염증이 지속되는 것을 막아주고 위점막의 위축과 위산 분비를 회복시키며 위 미생물 무리를 변화시켜 위의 암화 과정을 억제시킬 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 점막위축의 중등도에 따라 호전 정도를 보여주는 않았지만 체부에서 점막위축은 제균 치료시 5.3배 더 호전되었고 장상피화생도 의미 있게 호전되었다. 위암환자의 경우 일반적으로 진행된 위축성 위염이나 장상피화생을 동반할 가능성이 높은 것을 감안하면, 진행된 단계의 위축성 위염이나 장상피화생에서도 제균 치료시 조직학적 호전이 있을 것으로 간주된다. Uemura 등²은 조기 위암의 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균 치료를 시행한 경우 위암의 재발이 감소됨을 보고하였고, 그 후 비슷한 보고가 있었으나 최근 장기간 추적 관찰한 후향적 코호트 연구에서는 제균 치료를 시행하더라도 5년 이후에는 위암 발생에 차이를 보이지 않았다.⁴ 하지만 추적 관찰 기간이 1.1~11.1년으로 제각각이고 제균되지 않는 군이 제균된 군에 비해 포함된 환자수가 절반 정도밖에 되지 않으며 제균된 군에서 이시성 위암 발생이 8.5%로 다른 연구들에 비해 현저하게 높아 후향적 연구로서 선택 편향이 있는 한계가 있다. 이번 연구는 중앙값 5.9년의 장기간에 걸친 결과이고 이중 맹검으로 시행되어 높은 신뢰도를 보이는 연구로 무작위 배분 후 3년 이후부터 위암 발병률의 차이가 나타나 관찰기간이 길어질수록 그 차이가 뚜렷해지는 양상을 보이며, 제균 치료 시 위약에 비해 위암 발생을 50% 정도 감소시켰다. 이는 위암 환자에서 내시경 절제술 후 남아있는 위점막이 전암성 상태의 위축성 위염일 때에도 제균 치료에 의해 조직학적 호전과 위암 발생이 감소될 수 있다는 것을 보여준 놀라운 결과이다. 또한 위암은 없지만 심한 위축성 위염이나 장상피화생과 같은 돌아올 수 없는 강을 넘어서는 경우에도 제균 치료에 의해 조직학적 호전을 보일 수 있고 위암 발생을 줄일 수 있다는 희망적인 결과이기도 하다. 아쉬운 점은 위암의 재발이 점막위축과 같은 조직학적 호전이 없었던 환자에서만 발생하였는지 조직학적 호전과 무관하게 발생하였는지에 대한 결과를 제시하지 않았다는 것이다. 우리나라에서 조기 위암의 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균 치료는 절대적 적응증에 속하지만 2008년부터 법정 비급여로 제균을 시행해왔다. 다

행히 올해 4월부터 요양급여로 인정되었지만 이러한 우리나라 논문이 조금 더 빨리 나왔더라면 하는 아쉬움이 남는다.

REFERENCES

1. Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer* 2016;19:911-918.
2. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642.
3. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
4. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:39-46.
5. Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:793-800.e1.
6. Choi JJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-1095.
7. 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.
8. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488-492.
9. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:5903-5911.
10. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:32-38.
11. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19 Suppl 1:S37-S43.
12. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.