Helicobacter pylori 감염이 비스테로이드 항염증제 유발 소화성 궤양과 출혈의 치유를 촉진시킬 수 있는가?

김흥업

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Can *Helicobacter pylori* Infection Accelerate the Healing of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-induced Peptic Ulcer and Bleeding?

Heung Up Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Article: Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and low-dose aspirin therapy in peptic ulcer disease: a case-control study (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2019;19:42-47)

소화성 궤양의 가장 대표적인 원인은 *Helicobacter pylori*와 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)이며, NSAIDs와 작용이 비슷한 아스피린을 포함하여 이 세 가지 범주에 포함되지 않는 일부 궤양을 특발성 궤양이라고 따로 칭할 정도로 *H. pylori*와 NSAIDs가 대부분의 궤양 발생에 관련되어 있다.¹ 경제, 위생 상태의 발전으로 *H. pylori* 유병률은 초감염 시기인 소아에서는 감소하고 있으나 기존 이 환된 연령군에서는 제균이 아니면 박멸이 어려운 특성으로 인해 기존의 유병률이 유지되는 경향이 있다. 여기에 인구의 노령화로 인해 NSAIDs와 저용량 아스피린(low dose aspirin, LDA) 사용이 늘어나면서 궤양 유발 요인은 크게 감소되지 않고 있으며, 치료법이 발달하고 있음에도 소화성 궤양의 합병증과 이로 인한 입원 역시 감소 속도가 만족스럽지 못한 상태이다. 또한 NSAIDs 궤양은 합병증이 동반될 가능성이 크므로 더 관심을 가져야 할 질환이다.²

NSAIDs 궤양에서 아직 논란이 있는 부분이 *H. pylori* 양성 NSAIDs 궤양에서 *H. pylori* 제균이 필요한지의 여부이다. 이는 일부 연구에서 *H. pylori*가 NSAIDs 궤양 치유에 도움을 줄 수 있을 것이라는 결과를³⁻⁶ 내놓으면서 생긴 논쟁이다. 이번 호에

발표된 Seo 등⁷의 연구는 이와 같은 기존 결과들을 뒷받침하고 있다. 이 연구는 5년 동안 한 군데의 3차 병원에서 진단하고 치료하였던 340명의 소화성 궤양 출혈(peptic ulcer bleeding, PUB)군과 이에 연령과 성비를 맞춘 출혈이 없는 소화성 궤양(non-bleeding peptic ulcer disease, PUD)군을 비교하여 *H. pylori* 유무에 따른 NSAIDs와 LDA 유발 PUD와 PUB의 빈도를 확인한 연구이다. 연구 결과 PUD보다 PUB를 유발할 가능성이 높은 위험인자들은 LDA (adjusted odds ratio [AOR] 3.92, $P<0.001$), NSAIDs (AOR 2.98, $P=0.001$), warfarin (AOR 14.57, $P=0.011$), 발생 부위가 위궤양인 경우(AOR 1.65, $P=0.01$), 흡연(AOR 1.97, $P=0.004$)이었다. NSAIDs나 LDA 사용에서 *H. pylori* 감염 여부에 따라 PUD보다 PUB가 발생할 상대위험도는 NSAIDs군은 *H. pylori* 음성/양성에서 각각 4.8/2.9, LDA군에서는 *H. pylori* 음성/양성에서 각각 4.6/6.3으로 나타났다.⁷ 이는 LDA군에서는 *H. pylori* 양성인 경우 궤양 출혈이 더 많아 이 두 요인 사이에 서로 상승 작용이 있었지만 NSAIDs군에서는 *H. pylori* 양성인 경우 오히려 궤양 출혈이 적어 결국 두 요인 사이에 상승 작용이 없었다는 것을 의미한다.

이와 유사한 연구가 2015년 스페인의 Sostres 등⁸에 의해 발표되었으나 반대의 결과가 나왔다. 이들은 PUB군과 궤양이 없는 대조군을 각각 666명씩 등록하여 비교하였다. 해당 연구에서 *H. pylori* 존재 여부에 따라 대조군에 비해 궤양 출혈이 발생할 상대위험도가 NSAIDs군은 *H. pylori* 음성/양성에서

Received: December 19, 2018 Revised: January 14, 2019 Accepted: January 15, 2019

Corresponding author: Heung Up Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-717-1129, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: kimhup@jejunu.ac.kr

Copyright © 2019 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.

3.5/8.0, LDA군에서는 *H. pylori* 음성/양성에서 2.2/3.5로 나타나 NSAIDs와 LDA군 모두에서 *H. pylori* 양성인 경우 궤양 출혈 위험이 더 증가한다는 결과를 제시하였다. 특히 NSAIDs군에서는 *H. pylori* 양성일 때, 단순히 NSAIDs와 *H. pylori* 양성에 의한 궤양 출혈 위험도를 합친 것보다 상화하는 위험도 상승 효과가 있기 때문이라고 결론지었다. 이 결과는 NSAIDs군에서 *H. pylori* 양성인 경우 궤양 출혈이 더 적었다는 이번 연구⁷와는 다른 결과이다.

이에 대해 Seo 등⁷은, Sostres 등⁸의 연구는 PUB군과 궤양이 없는 대조군의 비교이기 때문에 다른 결과가 나왔을 것이라고 설명하고 있다. 1998년 보고된 HELP NSAIDs study에서는 *H. pylori* 양성 NSAIDs 사용자에서 발생한 PUD를 제균군과 대조군으로 나누어 양 군 모두 8주간 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 처방 후 궤양이 치유되면 PPI를 모두 끊고 6개월간 예방적 PPI 투여 없이 내시경 관찰만으로 추적하였는데, 현성 또는 궤양 반흔이 있는 장기 NSAIDs 사용자에서 *H. pylori* 제균은 소화성 궤양 재발이나 소화불량 개선에 영향을 미치지 않아 큰 이득이 없다는 결론을 내렸다.³ 또한 Seo 등⁷의 연구와 유사한 결과가 2003년 Okan 등⁵에 의해 발표되었는데, 96명의 PUB군과 106명의 PUD군으로 나누어 관찰하였고 PUB군에서 유의하게 *H. pylori* 양성인 경우가 적어, NSAIDs 사용자에서 *H. pylori* 양성인 경우 PUB 위험이 낮아진다고 주장하였다. 그 원인으로 *H. pylori* 양성인 경우 점막의 prostaglandin E2 상승으로 NSAIDs에 의해 유발된 점막 손상에 대한 보호 효과가 나타날 수 있다는 추정을 들었고, 기존 보고들과 다른 결과가 나온 것은 각 연구의 방법과 대상 집단이 다른 것을 원인으로 지목하였다. 이들이 그 근거로 제시한 것은 1998년 Konturek 등⁶의 연구로, 3일간 아스피린을 투여하였을 때 점막 손상의 범위가 *H. pylori* 음성군보다 *H. pylori* 양성군에서 더 적었다는 내용이었다. 그러나 1998년 당시에는 NSAIDs와 LDA의 효과에 큰 차이를 두지 않았을 가능성이 있고, 최근 이 두 가지 약제의 효과를 구분해서 설명하려는 경향과는 맞지 않는다는 문제가 있다.

NSAIDs, LDA, *H. pylori*가 소화성 궤양의 대표적 원인인데,¹ 이 중 LDA와 NSAIDs에 의한 소화성 궤양은 여자, 기저질환이 있거나 고연령층에서 빈발하고, 무증상이 많으나 합병증이 2배 이상 높은 특징이 있다.² 진료 현장에서는 이 세 가지 원인 중 두 가지 이상을 동시에 가지고 있는 경우를 흔히 보게 되고 그런 경우 궤양 출혈 발생이나 그 합병증이 더 많아질 것으로 생각하는 경향이 있다. *H. pylori*와 NSAIDs는 소화성 궤양 발생의 병태생리에서 많은 공통된 기전을 가지고 있으나 이들의 상호작용에 대해서는 아직 합의된 결론을 내지 못하고 있다.⁹ 그리고 *H. pylori* 감염이 LDA에 의한 위장관 손상 위험을

증가시킬 것으로 주장되고 있으나 궤양 출혈 발생에 미치는 영향에 대해서도 불확실한 상황이다.¹⁰

NSAIDs와 LDA 유발 궤양에 대한 *H. pylori* 제균 효과에 대해 비교적 많은 근거를 확보한 사항은, NSAIDs 초치료 환자에서는 궤양 예방 효과가 있고 NSAIDs 만성 사용자에서는 제균 단독보다는 PPI 유지가 효과적이라는 것, 그리고 LDA와 다른 약제를 병합해 사용하는 경우는 PPI 유지치료가 바람직하다는 것이다. 그러나 다른 병용약제 없이 LDA를 단독 사용할 때에 *H. pylori* 제균이 효과적이라는 증거는 다소 빈약하다.¹¹

일반적으로 NSAIDs와 LDA는 비슷한 효과를 보이나 그 기전은 다소 차이가 난다. 가장 큰 차이점은 cyclooxygenase (COX) 억제의 선택성인데, LDA에 의한 COX-1 억제가 COX-2에 비하여 8~10배 더 선택적이라는 것이고, NSAIDs에 비해 궤양 발생은 미약하나 출혈 유발은 더 크다는 점이다.¹¹ 소화성 궤양 발생에 NSAIDs, LDA와 *H. pylori* 감염의 상호작용에 대해서는 아직 논란이 있는 상황이다. 위험 요인이 많을수록 소화성 궤양이나 궤양 출혈 발생이 많을 것이라고 단순 예측할 수 있고 이를 입증하는 자료들이 있으나, 일부 연구에서는 그렇지 않다는 보고가 있었다. 후자의 경우를 설명하는 기전으로는 NSAIDs와 LDA는 점막 혈류와 prostaglandin 생성을 감소시키지만 이와 반대로 *H. pylori* 감염 시 COX-2가 활성화되어 prostaglandin 생성과 점막 혈류가 증가하여 오히려 궤양 치유에 긍정적인 작용을 할 수 있다는 것이다.¹¹ 그러나 NSAIDs와 LDA에 장기 노출된 경우 점막 손상에 적응(adaptation)하는 경향이 나타나지만 *H. pylori* 감염 시 점막의 적응이 감소하므로 약제에 의한 점막 손상에 더 취약할 수도 있다.¹¹ 그래서 궤양 과거력이 있는 NSAIDs 초치료군에 대해 *H. pylori* 제균만으로 PPI 유지군보다 위점막 손상이 줄어든다는 보고¹²가 있는 반면, PPI 유지요법에 비해 위·십이지장 점막 손상이 더 많았다는 보고¹³도 있다. 궤양 출혈에 대한 영향에 대해 2001년 홍콩의 Chan 등¹⁴이 보고한 바에 따르면, 미란이나 궤양 출혈이 있는 NSAIDs 사용자에서 궤양 치유 후 *H. pylori* 제균 없이 PPI 6개월 유지군과 1주간 *H. pylori* 제균 치료만 한 군으로 나누어 관찰한 결과 궤양 출혈의 재발은 PPI 유지군보다 *H. pylori* 제균 치료만 한 군에서 유의하게 높았다.

NSAIDs 사용자에서 *H. pylori* 제균이 소화성 궤양과 그로 인한 출혈 예방에 부정적이라는 보고들은 *H. pylori* 제균 단독보다는 PPI 유지치료가 더 효과적이었다는 것을 의미한다. 이번 연구의 저자들은 이것에 대한 기전으로 *H. pylori*에 의한 위축성 위염 상태로 인해 산분비가 억제되기 때문에 PPI를 사용하는 중이라면 *H. pylori* 감염이 NSAIDs 궤양 발생을 억제하는 효과가 있을 것이라고 해석하고 있다.⁷ 여러 가지 상반된 결과들이 혼재한 상황이라 최근에는 NSAIDs에 의한 점막 적응

효과를 적용하여 NSAIDs 유발 궤양을 초치료 군과 장기투여 군으로 나누어 연구하고 있고, 이는 앞서 기술한 것처럼 점막의 적응 효과를 구별하기 위함이다.

2013년 개정된 국내 가이드라인은 NSAIDs 장기 사용자에게 *H. pylori* 제균 단독으로는 소화성 궤양 발생 위험을 감소시키지 못한다고 제시하고 있다.¹⁵ *H. pylori* 제균 후 다른 추가적인 치료를 하지 않은 군과 PPI 유지군을 비교한 Chan 등¹⁴의 보고에서 궤양 출혈은 *H. pylori* 제균만 한 군에서 더 높았고, 더 나아가 HELP NSAIDs study에서는 NSAIDs 장기 사용자에게 *H. pylori* 제균 후 PPI 유지군과 PPI 단독 유지군을 비교하였을 때 2개월 후 위궤양 치유율이 PPI 단독 유지군에서 더 높았으며,³ 이는 *H. pylori* 제균이 궤양의 치유에 긍정적인 영향을 미칠 수 없음을 시사한다. 2015년 일본 가이드라인에서도 NSAIDs 유발 현성 소화성 궤양에서는 *H. pylori* 제균이 궤양 치유를 가속화하지 못하므로 궤양이 치유되는 기간 동안에는 제균 치료를 권장하지 않는데, 그 이유로 많은 연구에서 *H. pylori* 제균이 NSAIDs 궤양 치료에 효과가 없었다는 것과, 일부 보고에서 *H. pylori* 제균이 NSAIDs 궤양 치유를 지연시켰다는 결과를 들었다.⁴

*H. pylori*가 NSAIDs 궤양을 억제하는 효과가 있는지, 그리고 NSAIDs 궤양 출혈에 대해 *H. pylori*가 예방 효과가 있는지는 아직 논란이 있기에 결론을 내리려면 앞으로 더 많은 연구가 필요하다. 그러나 이번 Seo 등⁷의 연구 결과는 NSAIDs 궤양도 일반 소화성 궤양처럼 일괄하여 *H. pylori* 제균을 하는 것이 옳은 것인지를 다시 한번 생각하게 하고, 현재 논란이 있는 NSAIDs 궤양에서 *H. pylori* 제균의 효과에 대한 국내 자료를 갖게 되어 큰 의미가 있다고 생각한다. 향후에는 지금까지 보고된 연구 디자인이 급성기 NSAIDs 유발 궤양의 출혈과 치유율에 *H. pylori* 제균이 미치는 영향, NSAIDs 장기 사용 시 궤양과 출혈 발생에 *H. pylori* 제균이 미치는 영향, NSAIDs 장기 사용자에게 *H. pylori* 제균 후 PPI를 유지했을 때 PPI 단독 유지보다 우월한지 등으로 세분화되어 있는 것에 착안하여 다양한 구성으로 연구하고 추이를 관찰할 필요가 있다고 생각한다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Heung Up Kim <https://orcid.org/0000-0003-4827-2358>

REFERENCES

- Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1:9-16.
- Shim YK, Kim N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2016;67:300-312.
- Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016-1021.
- Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:177-194.
- Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpinar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:18-25.
- Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology* 1998;114:245-255.
- Seo SI, Kang JG, Kim HS, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and low-dose aspirin therapy in peptic ulcer disease: a case-control study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:42-47.
- Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684-689.
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.
- Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: relevance and management in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:45-54.
- Koh JS, Joo MK. The role of *Helicobacter pylori* infection in drug-induced peptic ulcer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:89-94.
- Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
- Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, et al. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1077-1082.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori*

- infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001;344:967-973.
15. 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.