



# 상부위장관의 미생물 무리는 위암의 위험성 혹은 증상과 연관이 있나?

송경호

건양대학교 의과대학 내과학교실

## Correlations of Gastroduodenal Microbiota with the Risk of Gastric Cancer and Dyspepsia

Kyung Ho Song

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

**Article:** Correlations of the gastric and duodenal microbiota with histological, endoscopic, and symptomatic gastritis (*J Clin Med* 2019;8:312-325)

**요약:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 외에 다른 세균이 소화불량증 등의 증상이나 병리학적 위염 혹은 내시경으로 확인할 수 있는 점막의 변화를 유발하는지에 관한 연구는 부족하다. 본 연구에서 저자들은 소화불량증을 호소하는 성인을 대상으로 위와 십이지장의 미생물 무리를 종(species)의 단계까지 확인하고 병리학적 위염, 위암과 연관된 내시경 결과 및 증상 등과의 연관성을 살펴봄으로써 특정 균의 위험성 혹은 질병 예방의 효과가 있는지 추정해보고자 하였다.

소화불량증 등을 호소하는 한국인 중 최근 3개월 이내에 항생제, 위산분비억제제, 생균제 등의 복용력이 없는 98명이 대상자로 선정되었다. 내시경 검사 시 세 군데(중부 체부 대만부, 전정부 대만부, 십이지장 제2부)의 점막을 채취하여 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing)을 시행하여 미생물 무리를 분석하였다. 16S ribosome RNA의 V1-V2 부위를 특정하여 확인한 세균의 구성과 위염 관련 인자들을 조사하였으며, 내시경으로 확인한 위 점막의 변화들은 저부의 다발성 출혈반, 위 주름의 비후(5 mm 이상), 림프여포성 위염, 화생성 위염, 위축성 위염, 미란성 위염, 표재성 위염, 황색종, 헤마틴의 존재 등이다. 생검된 조직들을 updated Sydney system에 의거하여 호중구(neutrophil)나 단핵구(mononuclear cell)의 침윤 등을

4단계(no, mild, moderate, marked)로 구분하여 0~3점으로 채점하였다.

대상자들의 위체부와 전정부의 미생물 무리 조성에는 유사성이 존재하는 반면, 위와 십이지장 간에는 이질성을 확인하였다 (Bray-Curtis similarity: pseudo F-value 4.52,  $P=0.003$ ; pseudo F-value 16.15,  $P=0.001$ ). 위 점막 두 군데의 호중구와 단핵구의 침윤 정도를 합산한 점수로 총화시켰을 때, 총점이 0~1점인 군과 2점 이상인 군 간에는 미생물 무리의 다양성과 조성에 차이가 컸다. 즉, 2점 이상의 염증세포의 침윤이 있는 그룹은 *H. pylori*가 조성의 60% 이상을 차지하며, 타 미생물종의 다양성이 현격하게 저하되었다. *H. pylori* 음성인 대상자만을 분석하면 총점 2점 이상인 대상자는 5명(8.1%)뿐이었고, 이 경우 *Variovorax paradoxus* 및 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)가 유의하게 증가되어 있었다. *H. pylori*의 감염 정도는 다발성 출혈반, 위 주름의 비후, 광범위한 위축성 위염, 림프여포성 위염이 존재하는 경우보다 심한 감염을 동반하였다. 증상의 정량화를 위하여 사용한 patient assessment of gastrointestinal disorders symptom severity index 점수는 위의 미생물 무리 조성(*H. pylori*, *Neisseria elongate*, *Corynebacterium segmentosum*)보다는 십이지장 미생물 무리의 조성(*Prevotella nanceiensis*, *Alloprevotella rava*)과 연관성이 있었다(*Prevotella nanceiensis*  $r=0.273$ , *Alloprevotella rava*  $r=0.209$ , *H. pylori*  $r=0.165$ ).

Received: April 8, 2019 Revised: April 28, 2019 Accepted: April 28, 2019

Corresponding author: Kyung Ho Song

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea

Tel: +82-42-600-8837, Fax: +82-42-600-9090, E-mail: postit2@daum.net

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.

**해설:** 임상가가 내시경 검사 결과를 해석할 때 두 가지 주요한 요소는 위암 위험도의 총화와 소화기 증상과의 연관성이다. 광범위한 위축성 위염이나 광범위한 장상피화생은 위암의 고위험군이다. 이러한 위 점막의 변화는 *H. pylori*와 연관성이 있으나 다른 상부위장관 미생물 무리와와의 연관성은 불분명하다. 또한 소화기 증상과 내시경 결과와의 연관성은 약하므로 미생물 무리의 조성과의 연관성은 어떠한가 파악하는 것은 의미가 있다. 상기 연구의 결과는 광범위한 위축성 위염 등은 오직 *H. pylori*의 감염 정도와 연관이 있으므로, 내시경으로 확인 가능한 *H. pylori* 위염 환자들만이 위암 검진의 대상자일 것으로 판단할 수 있다. 또한 *H. pylori* 감염과 증상 간의 연관성이 약하므로, 소화불량증 등을 호소하는 위염 환자는 병리학적 위염 혹은 내시경 위염과 구분하여 접근해야 할 것이다.

식도암과 연관성이 있는 위의 공생균은 *P. gingivalis*이다.<sup>1</sup> 이와 다르게 위암과 이 균과는 연관성이 없었으며,<sup>2</sup> 상기 연구에서 확인한 바와 같이 *P. gingivalis* 및 *Variovorax paradoxus*는 위축성 위염과는 무관하고 오직 병리학적인 위염과 연관성이 있었다. 이러한 결과들은 *H. pylori* 음성 위염은 위암으로 진행할 위험성이 거의 없을 것이라는 보고와 일맥상통한다.<sup>3</sup> 위암의 예방을 위해서는 *H. pylori*의 전염 예방에만 중점을 두고, 기타 다른 위의 공생균의 감염은 큰 임상적 의미가 없을 것으로 판단할 수 있다.<sup>4</sup> 상기 연구에서 흥미로운 결과는 위생검을 통한 염증 점수의 총합과 위 미생물 무리의 조성과의 관계이다. 체부와 전정부 대만측에서 각각 한 조각씩 얻은 위 조직의 updated Sydney system 기반의 염증세포 침윤 점수가 2점 이상이라면, *H. pylori*가 차지하는 위 미생물 무리의 절대적 점유율이 대략 80% 이상이 되면서 그 조성의 다양성이 매우 저하된다. *H. pylori* 감염 음성이면서 염증세포 침윤 점수가 2점 이상인 대상자는 소수이며, 대부분 2점 미만인 반면 의미 있는 내시경 이상과 연관성이 없었다. 이를 토대로 위 점막의 염증세포 침윤의 정도와 *H. pylori*에 의한 위 미생물 무리의 균집붕괴(dysbiosis)를 유추해볼 수 있을 것이다.

근래 일본소화기학회는 개정된 소화불량증 진료지침을 통하여 소화불량증을 호소하는 *H. pylori* 감염자는 제균 치료를 통하여 증상의 충분한 호전이 있는 경우 'H. pylori 연관 소화불량증'으로 구분하고, 제균 치료로도 증상의 호전이 충분치 않다면 그러한 경우에 한정하여 기능성 소화불량증으로 구분할 것을 제시하였다.<sup>5</sup> 하지만 제균 치료로 효과를 볼 것으로 예상하는 환자의 예측에 관하여 연구된 바가 없으며, 그 효과를 판정하기까지 12개월 가량 경과관찰을 요한다는 한계가 있다. 근래의 연구 결과들은 기능성 소화불량증의 발생에 십이지장이 주요한 병태생리의 장기로 주목되고 있다. 만성적인 소화불량증을 호소하는 환자들은 십이지장 점막에 호산구 및 비만세포의 침윤이 보다 두드러져 있으며,<sup>6</sup> 또한 이러한 환자들은 십이지장

점막의 투과성(permeability)이 증가되어 있다.<sup>7,8</sup> 즉, 십이지장 점막의 저도 염증과 증가된 투과성은 만성적인 소화불량을 야기할 가능성이 있다. 이러한 십이지장 점막의 변화의 원인으로 십이지장 미생물 무리를 생각해볼 수 있다. 상기 연구 결과에서 대상자의 증상 점수와 연관성이 있었던 것은 위의 미생물 무리 조성이 아닌 십이지장의 세균 조성이었다. 소화기 증상을 호소하는 대부분의 위염 환자에서 *H. pylori* 감염이나 내시경 검사 시 관찰되는 위염과 구분하여 접근하는 것이 바람직하며, 위 배출 및 위안 조절의 장애, 불안 등의 정신건강의학적 요인, 십이지장의 미생물 무리의 변화 등 다른 요인에 집중해야 할 것이다.

## CONFLICT OF INTEREST

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

## ORCID

Kyung Ho Song  <https://orcid.org/0000-0001-6661-3879>

## REFERENCES

1. Yuan X, Liu Y, Kong J, et al. Different frequencies of *Porphyromonas gingivalis* infection in cancers of the upper digestive tract. *Cancer Lett* 2017;404:1-7.
2. Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, et al. Efficacy of the Kyoto classification of gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer. *Intern Med* 2017;56:579-586.
3. Shiota S, Thrift AP, Green L, et al. Clinical manifestations of *Helicobacter pylori*-negative gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1037-1046.e3.
4. Lee SY. Changes in gastric microbiota during gastric carcinogenesis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:95-102.
5. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015;50:125-139.
6. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:474-479.
7. Vanheel H, Vicario M, Vanuysel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-271.
8. Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e83.