



# 위암 가족력이 있는 경우 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암의 발병 위험을 줄일 수 있는가?

지삼룡

인제대학교 의과대학 내과학교실

## Could *Helicobacter pylori* Treatment Reduce the Risk of Gastric Cancer in Individuals with a Family History of the Disease?

Sam Ryong Jee

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

**Article:** Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment (N Engl J Med 2020;382:427-436)

**요약:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염과 위암 가족력은 위암의 주요 위험 요인이다. 최근 위점막의 위축 변화가 심한 조기 위암 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 *H. pylori* 제균 치료가 이시성(metachronous) 위암의 위험을 50% 감소시켰다.<sup>1</sup> 일반 인구 집단에서 위암 예방을 위한 *H. pylori* 제균 치료의 효과를 연구한 체계적 문헌 고찰에서도 *H. pylori* 제균 치료가 위암에 걸릴 확률을 0.66으로 낮추었다.<sup>2</sup> 또한 1차 직계 가족 중에 위암 가족력이 있는 경우 위암의 위험성이 2~3배 증가한다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 하지만 아직까지 *H. pylori* 제균 치료가 위암 가족력이 있는 사람의 위암 발병 위험을 줄일 수 있는지는 알려져 있지 않았다. 그럼에도 불구하고 서구와 일본의 consensus report에서는 위암 환자의 가족에 대하여 *H. pylori* 제균 치료를 권고하고 있다.<sup>4,6</sup>

상기 연구는 대한민국의 국립암센터에서 2004년 11월부터 2011년 12월까지 선별한 위암 환자의 1차 직계 가족 3,100명을 대상으로 한 단일기관, 이중 맹검, 위약 비교 연구이다. *H. pylori* 감염 환자 1,838명을 무작위로 배정하여 917명이 제균 요법(lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1,000 mg, clarithromycin 500 mg을 각각 7일 동안 하루 2회 투여)을 받았고 921명이

위약을 복용하였다. 일차 평가 변수는 위암의 발생 여부였으며, 이차 평가 변수는 후속 연구 기간 동안 *H. pylori* 제균 상태에 따른 위암의 발생 여부였다. 평균 추적 기간은 9.2년이었고, 내시경 검사는 매 2년마다 시행되었다. 임상시험이 끝나는 시점인 2016년 1월부터 2018년 12월 사이에 *H. pylori* 존재 여부와 더불어 종료 내시경을 실시하였다. 일차 평가 변수 분석을 위하여 수정된 치료 의향 분석(modified intention-to-treat)에 총 1,676명(제균 요법군 832명, 위약군 844명)이 포함되었다. 연구 기간 동안 위암 발생은 제균 요법군에서 10명(1.2%), 위약군에서 23명(2.7%)이었다(hazard ratio 0.45, 95% CI 0.21~0.94;  $P=0.03$ ). 제균 요법군에서 발생한 위암 환자 10명 중 5명(50%)은 제균 치료에도 불구하고 균이 잔존한 경우였다. *H. pylori* 제균이 성공한 군의 0.8% (5/608)에서 위암이 발생하였고, 실패한 군과 위약군 중에서는 2.9% (28/979)에서 위암이 발생하였다(hazard ratio 0.27, 95% CI 0.10~0.70). 부작용은 경미하였고, 치료군이 위약군보다 더 흔하였다(53.0% vs. 19.1%,  $P<0.001$ ). 결론적으로, 이 연구를 통하여 1차 직계 가족 중에 위암의 병력이 있는 *H. pylori* 감염자에 대한 제균 치료가 위암의 위험을 줄인다고 할 수 있다.

**해설:** 전향적 무작위 임상시험으로 평균 9.2년의 추적검사로 진행된 이 연구에서는 위암 환자의 1차 직계 가족을 대상으로 *H. pylori* 제균을 시행한 경우 위약군보다 위암 위험도가 55% 낮았다. 특히, *H. pylori* 제균이 성공한 경우 감염이 지속된 경

Received: February 25, 2020 Revised: February 29, 2020 Accepted: February 29, 2020

**Corresponding author:** Sam Ryong Jee  
Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47592, Korea.  
Tel: +82-51-890-6536, Fax: +82-51-892-0273, E-mail: srjee@inje.ac.kr

우보다 위암의 위험도가 73% 낮았다. 1차 직계 가족은 환자의 부모, 형제, 자식을 일컫는다. 제균 치료군에서 치료에 따른 부작용은 흔하였지만 증증도는 경미하였다. 이러한 결과는 저자들의 이전 연구인 조기 위암 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구와 비교해볼 때, *H. pylori* 제균 치료로 이시성 위암의 위험이 50% 감소하였고, 특히 *H. pylori* 제균이 성공한 군에서 위암의 위험이 68% 감소하였다는 결과와 유사하다.<sup>1</sup> 저자들의 이번 연구와 이전 연구에서 공히, 배정된 군에 따른 분석보다 제균 여부에 따른 분석에서 위암 위험도가 18% 더 낮았다. 이는 *H. pylori* 제균이 실패할 경우 잔존하는 지속적인 위험에 의한 결과일 가능성이 크다.


전술한 대로, *H. pylori* 감염이 있는 무증상 건강한 사람이 포함된 6개 무작위 임상시험의 체계적 문헌 고찰에서 제균 치료를 받은 군이 대조군에 비하여 위암의 위험도가 34% 낮았다.<sup>2</sup> 체계적 문헌 고찰에 포함된 연구를 검토해보면 *H. pylori* 제균에 의한 위암 예방 효과는 오랜 기간 동안 많은 대상군을 필요로 하는데, 이번 연구는 위암 환자의 1차 직계 가족이 위암 발생률이 높음을 감안하고, 참가자들이 임상시험 약물에 대한 복용 준수도가 높아 비교적 적은 표본 크기로 실험을 진행할 수 있었다.

위암의 발생률이 높은 우리나라에서는 대한헬리코박터연구회에서 1998년에 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료에 관한 진료지침을 공표한 이래<sup>7</sup> 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 2009년에 새로운 가이드라인을 발표하였고,<sup>8</sup> 2013년에 개정판이 발표되었다.<sup>9</sup> 위암 환자의 10~15%에서 가족력이 있으며, 위암 환자의 직계 가족은 식습관, 흡연, *H. pylori* 감염 등 비슷한 생활 환경을 공유하여 대조군에 비하여 위암 발생률이 2~3배 높다고 보고되고 있다.<sup>10-12</sup> 위암 환자의 가족력과 *H. pylori* 감염이 동시에 있는 경우에는 위암 발생률이 5~8배 높은 것으로 알려져 있다.<sup>13,14</sup> 이러한 연구를 바탕으로 대한상부위장관·헬리코박터학회의 임상 진료지침에서는 중간 정도의 근거수준과 낮은 정도의 권고등급으로 “위암의 가족력이 있는 경우 헬리코박터 파일로리 감염된 가족에서 제균 치료가 위암 예방에 도움이 될 수 있다”라고 권고하고 있다.<sup>8</sup> 동일하게 미국과 일본의 consensus report 그리고 Maastricht 지침에서는 위암 환자의 가족에 대하여 *H. pylori* 제균 치료를 권고하고 있다.<sup>4,6</sup> 반면, 2017년 발표된 미국소화기학회의 임상 진료지침에서는 증거가 불충분하기 때문에 위암의 가족력이 있는 무증상 군에서 *H. pylori* 검사나 치료를 권고하지 않는다.<sup>15</sup> 따라서, 상기 연구는 위암 환자의 직계 가족 중 *H. pylori*에 감염된 경우 제균 치료 후에 위암 발생이 감소한다는 증거를 제시하는 연구이다. 향후 위암 환자의 1차 직계 가족에 있어 *H. pylori* 제균 치료가 위암 발생을 줄이는데에 대한 더 많은 연구를 통하여 그 증거를 확보하는 노력이 필요할 것이다.

## CONFLICT OF INTEREST

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

## ORCID

Sam Ryong Jee  <https://orcid.org/0000-0002-7928-1153>

## REFERENCES

- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-1095.
- Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
- Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med* 2016;31:1042-1053.
- El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:992-1002.e6.
- Malforteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
- Korean *Helicobacter pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-289.
- Kim N, Kim JJ, Choe YH, et al. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
- 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.
- Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66:2047-2051.
- Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128-1133.
- Chang YW, Han YS, Lee DK, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection among offspring or siblings of gastric cancer patients. *Int J Cancer* 2002;101:469-474.
- Shin CM, Kim N, Yang HJ, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stom-

- ach cancer. J Clin Gastroenterol 2010;44:e34-e39.
14. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. Cancer 2000;88:274-279.
  15. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239.