여성에서의 헬리코박터 파일로리 감염과 골다공증 위험성

김태준, 이 혁

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Helicobacter pylori Infection and the Risk of Osteoporosis in Women

Tae Jun Kim, Hyuk Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Cohort study of *Helicobacter pylori* infection and the risk of incident osteoporosis in women (*J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:657-663)

요약: 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염은 위염, 소화성 궤양, 위점막연관 림프조직 림프종, 위선암과 같은 다양한 위질환의 원인으로 잘 알려져 있다. 하지만 *H. pylori* 감염이 대사증후군이나 지방간, 심혈관질환, 빈혈 그리고 특발성 혈소판 감소성 자반증 등 다양한 위장관 외 질환과도 관련이 있음이 지속적으로 보고되고 있다. 특히 최근의 연구들은 *H. pylori* 감염과 골다공증의 관련성에 대한 가능성을 제시하고 있는데 그 근거들이 충분하지 않고 일관되지 않은 결과를 보이고 있다. 이전 연구들은 대부분 단면 연구라는 연구 디자인의 제한점이 있었고 샘플수가 작거나 폐경 여부와 체질량지수(BMI)와 같은 골다공증의 중요한 위험 인자들에 대한 정보가 없는 경우도 있어 *H. pylori* 감염과 골다공증의 관련성에 대한 명확한 근거가 필요한 상태이다.¹⁻⁴ 본 연구에서는 골다공증이 없던 10,482명의 여성 건강검진 수진자를 대상으로 후향적 코호트 분석을 통해서 *H. pylori* 감염과 추적 관찰 중 골다공증 발생 간의 원인적 인과성을 확인하고자 하였다.⁵ 골다공증의 진단은 골밀도 검사 방법으로 이중에너지 X선 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)을 이용하여 척추와 대퇴 부위를 측정하여 T 점수가 -2.5 이하인 경우로 정의하였다. 환자들의 평균 연령은 50.2세였고 *H. pylori* 유병률은 57.3%였다. 평균 7.4년의 추적 관찰 기간 동안 *H. pylori* 음성 환자군(4,473명)보다 양성인 환자군(6,009명)에서 골다공증 발생의 위험도가 더 높았으며(hazard

ratio [HR], 1.23; 95% CI, 1.03~1.45), 골다공증과 골감소증의 위험 요인에 대한 다변량 분석에서도 *H. pylori* 감염이 각각 유의하게 높은 위험도를 나타냈다(HR, 1.22; 95% CI, 1.03~1.45, HR, 1.10; 95% CI, 1.02~1.19). 그리고 이 연구에서는 골다공증의 알려진 위험 인자들과 다양한 교란변수들이 고려되었는데 나이, 성별, 폐경 여부, 흡연, 운동, 기저질환(고혈압, 당뇨, 뇌졸중, 허혈성 심질환), 약제 복용 여부(프로톤펌프억제제, 스테로이드)가 분석에 포함되었다. 다변량 분석에서 기저에 골감소증이 있는 여성과 BMI가 상대적으로 낮은 여성 그리고 폐경 여성에서 골다공증의 발생 위험도가 상승하였고 규칙적인 운동은 골감소증의 발생 위험을 감소시켰다. 결론적으로 이 코호트 연구에서는 *H. pylori* 감염이 여성에서 골다공증 발생의 위험성을 증가시킬 수 있다고 하였으며 다른 위험 요인, 특히 낮은 BMI와 같은 요인이 동반되어 있을 때 이러한 위험성을 더욱 고려해야 하는 것으로 제시하였다.

해설: 골다공증은 가장 흔한 골대사질환 중 하나로 고령인구가 증가함에 따라 중요한 건강 문제로 대두되고 있다. 국내에서도 국민건강보험공단 자료에 따르면 골다공증 골절 발생은 2009년 15만 건, 2012년 21만 건으로 연평균 약 15%로 발생이 증가하였다. 여성의 대퇴 골절로 인한 사망률은 약 3%로 이는 유방암으로 인한 사망률과 비슷하며 자궁내막암의 사망률보다 높다.⁶ *H. pylori* 감염과 골다공증의 발생 위험성 간의 관련성에 대한 기전은 명확하지 않으나 몇 가지 가설이 제시되고 있는데 *H. pylori* 감염에 반응하여 interleukin-1, interleukin-6, interleukin-23, tumor necrosis factor-alpha와 같은 다양한 염

Received: October 11, 2021 Revised: October 23, 2021 Accepted: October 27, 2021

Corresponding author: Hyuk Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06551, Korea
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: leehyuk@skku.eduCopyright © 2022 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.

증성 사이토카인 분비가 증가하게 되고 이것이 골 흡수를 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹ 특히 병독성이 있는 CagA 항원이 전신적인 염증 반응을 유발하는 특성과 연관되어 CagA 양성 *H. pylori* 감염이 골다공증이나 골감소증 발생과 밀접한 관련이 있음이 최근 한 전향적 연구를 통해서 보고가 된 바 있다.¹⁰ 이 연구에서는 1,149명의 환자들을 최대 11년까지 추적 관찰하였고 CagA 양성 *H. pylori* 감염 환자는 CagA 음성 *H. pylori* 감염 환자에 비하여 골다공증 및 골감소증에 이환될 위험이 증가하며 척추 골절의 위험은 약 5.3배 증가하고(HR, 5.27; 95% CI, 2.23~12.63) 비척추 골절의 위험도는 약 2.1배 상승하여(HR, 2.09; 95% CI, 1.27~2.46) CagA 양성 *H. pylori* 감염이 골다공증 관련 골절의 중요한 요인으로 분석되었다.¹⁰ 또 다른 가능한 기전은 칼슘의 흡수장애이다. *H. pylori* 감염에 의한 만성 위축성 위염은 위산 분비 감소를 초래하게 되고 위와 근위부 소장에서 저하된 산도는 칼슘이 체내로 흡수되는 과정을 방해한다.¹¹ 위산 분비가 저하될 수 있는 또 다른 환경인 프로톤펌프 억제제를 복용하는 경우와 위 절제술을 시행받은 환자들 또한 골다공증 골절의 위험이 증가함을 보고한 바 있다.^{12,13}

H. pylori 감염과 골다공증의 관련성에 대해서 여러 관찰 연구들이 유의한 관련성을 제시하였고 9,655명의 대상자를 포함한 12건의 연구를 분석한 메타분석 결과에서 *H. pylori* 감염과 골다공증 간의 높은 관련성을 보고하였다(HR, 1.39; 95% CI, 1.13~1.71).¹⁴ 최근 발표된 전향적 연구에서는 1,149명의 환자들을 최대 11년까지 추적 관찰하였고 CagA 양성 *H. pylori* 감염 환자는 CagA 음성 *H. pylori* 감염 환자에 비하여 골다공증 및 골감소증에 이환될 위험이 증가하며 척추 골절의 위험은 약 5.3배 증가하고(HR, 5.27; 95% CI, 2.23~12.63) 비척추 골절의 위험도는 약 2.1배 상승하여(HR, 2.09; 95% CI, 1.27~2.46) *H. pylori* 감염이 골다공증 관련 골절의 중요한 요인으로 분석되었다.¹⁰ 또한 골다공증에 대한 *H. pylori* 제균 치료의 효과를 알아본 대만의 인구기반 코호트 연구에서 *H. pylori* 양성인 환자에서 초기에 제균 치료를 시행했을 경우 5년 이상 장기 추적 관찰하였을 때 골다공증 발생 위험이 감소함을 보여주었다.¹⁵ 반면 다른 메타분석에서는 유의한 관련성을 찾지 못하였는데 폐경 후 여성만을 대상으로 한 연구들이 포함되면서 유의하지 않은 결과를 보여 다른 위험 요인으로부터 교란 작용을 적절하게 해석하기가 어려운 상황이다.¹ 게다가 대부분의 연구들이 단면 조사 연구들로부터 제시된 결과라 원인적 인과성을 평가하는데 한계가 있어 이를 고려한 코호트 연구가 필요한데 이 연구는 코호트 연구의 디자인으로 계획되었으며 많은 대상군을 분석하였고 특히, 초기에 골다공증이 없던 대상자에 국한하여 조사가 되었다는 점이 특징이다. 그러나 본 연구를 포함한 *H. pylori* 감염과 골다공증 발생 간의 관련성에 대한 여러 연구들

은 여러 한계점을 가지고 있다. 첫째, 혈청 *H. pylori* 항체 검사를 통한 분석이기 때문에 골다공증 기전으로 이해되는 활성 염증을 적절하게 반영하지 못하고 있다는 점이다. 둘째, 골다공증의 다양한 위험 요인에 대한 분석이 필요하다는 문제인데 본 연구에서 연령, BMI, 흡연, 운동량, 폐경 상태 그리고 기저질환 등 다양한 교란변수를 보정하여 분석을 진행하였으나 약제나 식이 등의 영양 상태 등이 평가되지 않은 부분은 향후 해결되어야 하는 내용이다. 셋째, 본 연구에서 골다공증의 진단으로 DXA를 통한 T 점수를 사용하였는데 이는 고령의 환자에서는 골관절염의 유병률이 높아서 척추 골밀도가 비정상적으로 높게 측정되는 경우가 많으므로 골다공증이 과소 평가될 수 있고 폐경 전 여성의 골다공증 진단에서 T 점수 대신 Z 점수를 적용해야 정확한 진단이 될 수 있다는 점에서 본 연구 해석의 주의가 필요하다. 마지막으로 다양한 기저질환들이 보정되었으나 염증성 사이토카인 분비를 증가시켜서 골 감소를 유발시킬 수 있는 다양한 염증성 질환이나 만성 질환이 충분히 파악되지 않았을 수 있다. 따라서 현재의 후향적 코호트 연구에서의 한계를 충분히 고려한 전향적 연구의 분석이 있어야 *H. pylori* 감염과 골다공증 발생의 관련성이 보다 명확해질 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORICD

Tae Jun Kim <https://orcid.org/0000-0001-8101-9034>

Hyuk Lee <https://orcid.org/0000-0003-4271-7205>

REFERENCES

1. Upala S, Sanguankeo A, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V. Association between *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Metab 2016;34:482-483.
2. Lin SC, Koo M, Tsai KW. Association between *Helicobacter pylori* Infection and risk of osteoporosis in elderly taiwanese women with upper gastrointestinal diseases: a retrospective patient record review. Gastroenterol Res Pract 2014;2014:814756.
3. Papamichael K, Papaioannou G, Cheifetz MA, Cheifetz AS. Bone of contention: *Helicobacter pylori* and osteoporosis-is there an association? Dig Dis Sci 2019;64:2736-2739.
4. Heidari B. *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis in elderly patients. Caspian J Intern Med 2015;6:48-50.
5. Kim TJ, Lee H, Min YW, et al. Cohort study of *Helicobacter pylori*-

- ri* infection and the risk of incident osteoporosis in women. J Gastroenterol Hepatol 2021;36:657-663.
6. Yu TY, Cho H, Kim TY, Ha YC, Jang S, Kim HY. Utilization of osteoporosis-related health services: use of data from the Korean national health insurance database 2008-2012. J Korean Med Sci 2018;33:e20.
7. Al-Sammak F, Kalinski T, Weinert S, Link A, Wex T, Malfertheiner P. Gastric epithelial expression of IL-12 cytokine family in *Helicobacter pylori* infection in human: is it head or tail of the coin? PLoS One 2013;8:e75192.
8. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. Mucosal tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1994;29:425-429.
9. Romero-Adrián TB, Leal-Montiel J, Monsalve-Castillo F, et al. *Helicobacter pylori*: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response. Curr Microbiol 2010;60:143-155.
10. Gennari L, Merlotti D, Figura N, et al. Infection by cagA-positive *Helicobacter pylori* strains and bone fragility: a prospective cohort study. J Bone Miner Res 2021;36:80-89.
11. Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, et al. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. Nat Med 2009;15:674-681.
12. Shin DW, Suh B, Lim H, et al. Increased risk of osteoporotic fracture in postgastrectomy gastric cancer survivors compared with matched controls: a nationwide cohort study in Korea. Am J Gastroenterol 2019;114:1735-1743.
13. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006;79:76-83.
14. Wang T, Li X, Zhang Q, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e027356.
15. Shih HM, Hsu TY, Chen CY, et al. Analysis of patients with *Helicobacter pylori* infection and the subsequent risk of developing osteoporosis after eradication therapy: a nationwide population-based cohort study. PLoS One 2016;11:e0162645.