

Helicobacter pylori 양성인 반복성 복통 환아에 대한 제균 요법의 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

엄 지 현 · 정 기 섭

Therapeutic Effect of *Helicobacter pylori* Eradication in Children with Recurrent Abdominal Pain Associated with *H. pylori*

Ji Hyun Uhm, M.D. and Ki Sup Chung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : In order to clarify the role of *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) in recurrent abdominal pain, we investigated prospectively the effect of eradication of *H. pylori* based on symptom improvement in children with recurrent abdominal pain.

Methods : Children with recurrent abdominal pain were evaluated with diagnostic upper gastrointestinal endoscopy to rule out peptic ulcer disease, etc. During endoscopy, biopsies were taken and sent for CLO test and histologic evaluation with H-E stain and Alcian-Yellow stain. Twenty four out of 28 *H. pylori* infected children didn't have peptic ulcer disease. They underwent triple therapy with bismuth subcitrate, amoxicillin and clarithromycin. Four weeks after the end of the therapy, patients were evaluated with regard to their symptoms.

Results : In patients with *H. pylori* eradication, the mean total symptom score decreased significantly at four weeks' follow-up after the treatment(9.1 ± 3.6 vs. 1.4 ± 1.5 ; $P < 0.001$). The frequency of abdominal pain per week also decreased significantly from 26.0 ± 21.1 times/week to 1.4 ± 1.5 times/week after eradication of *H. pylori*($P < 0.001$). Age, duration of symptom and endoscopic findings did not prove to be positive predictive factors of significant improvement of symptoms after *H. pylori* eradication.

Conclusion : We strongly recommend looking for *H. pylori* infection in children complaining of recurrent abdominal pain. Eradication of this organism will effectively and significantly reduce the extent of symptoms associated with recurrent abdominal pain. (**Korean J Pediatr** 2004;47:547-554)

Key Words : Recurrent abdominal pain, *Helicobacter pylori*, Upper gastrointestinal tract, Endoscopy

서 론

1983년 호주의 Marshall과 Warren에 의해 위염 환자의 위생검 조직에서 나선형의 그람음성 세균이 처음 분리 동정되었으며, 후에 *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)라고 명명되었다¹⁾.

*H. pylori*는 주로 소아기에 감염되어 대부분 무증상으로 지내지만, 대부분의 환자에서 위염을 일으키고, 일부에서는 소화성 궤양을 일으키며, 드물게는 위암이나 점막 연관 림프조직 위림프종 등의 질병을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 소아의

경우 십이지장 궤양 환자의 92%에서, 위궤양 환자에서는 25%에서 *H. pylori*에 감염되어 있는 것으로 알려져 있다³⁾. *H. pylori* 양성인 소화성 궤양의 경우 제균 치료를 시행하면 궤양의 치유를 돕고 재발률을 감소시키는 것으로 알려져 제균 치료의 적응증이 되고 있다²⁾. 그러나 소아의 반복성 복통에서의 경우는 그 원인 중의 하나로 *H. pylori* 감염이 거론되고 있지만, *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환자에서 제균 치료시 증상의 호전 여부와 반복성 복통과 *H. pylori* 감염과의 인과관계에 대해서는 많은 논란의 대상이 되어왔다.

Aliye와 Sonny⁴⁾ 및 Ozen 등⁵⁾은 *H. pylori*가 양성인 반복성 복통 환자에서 *H. pylori*의 제균 치료를 실시한 후 추적 관찰을 하여 증상 호전에 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 이와 반대로 Gormally 등⁶⁾과 Wewer 등⁷⁾은 *H. pylori*의 제균 여부가 증상의 호전과 관련이 없다고 하였다. 결과적으로 *H. pylori*가 양

접수 : 2003년 12월 18일, 승인 : 2004년 3월 8일
책임저자 : 정기섭, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Ki Sup Chung, M.D.
Tel : 02)361-5519 Fax : 02)393-9118
E-mail : kschung@yumc.yonsei.ac.kr

성인 반복성 복통 환아에서 제균 치료를 해야 하는지에 대해서는 아직 뚜렷이 확립되어 있는 치료 지침이 없는 실정이다.

*H. pylori*의 감염률은 그 나라의 사회 경제적인 수준, 인종 및 연령과 밀접한 관련이 있으며 개발도상국에서 선진국보다 감염률이 높은 것으로 알려져 있다. 대체로 10세 미만의 소아를 기준으로 하였을 때 선진국은 0-5%, 개발도상국은 13-60%, 우리나라는 12.8-15%로 선진국과 개발도상국의 중간정도의 감염률이 있는 것으로 알려져 있다^{8,9)}. 따라서 우리나라처럼 *H. pylori*의 감염률이 높고 위암의 발생률이 높은 나라에서 *H. pylori*에 감염된 반복성 복통 환아에 대하여 제균 치료의 지침을 결정하는 것은 소아과에 내원하는 많은 반복성 복통 환아들의 치유에 도움이 될 뿐 아니라 위암의 발생률을 낮추는 데에도 도움이 될 것으로 생각된다.

이에 본 연구에서는 *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환아를 대상으로 제균 요법을 시행하여 제균 후 증상의 호전이 있는지 평가하였고, 본 연구에서 시행한 삼제요법의 제균율도 조사하여, 향후 *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환아에 대한 치료 지침의 확립에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2002년 5월부터 2003년 8월까지 연세의대 세브란스병원 아동진료센터에 반복성 복통을 주소로 내원하여 상부 위장관 내시경 검사를 시행 받은 환아 181례 중 *H. pylori*가 양성으로 나와 제균 치료를 시행받고 추적관찰이 가능하였던 28례 중 소화성 궤양 환아 4례를 제외한 24례를 대상으로 전향적으로 조사하였다.

상부 위장관 내시경은 EG-2530(Pentax Inc., Tokyo, Japan)을 사용하였으며, 위진정부와 위체부에서 조직을 두 조각씩 생검한 후 각각 1조각씩 CLO 검사(CLOTM, Delta-West, Pty Ltd, Bently, Western Australia)와 병리 조직 검사에 이용하였다. 병리 조직 검사에는 H-E 염색 또는 Alcian-Yellow 염색을 시행하였고, CLO 검사는 실온에서 24시간 이내에 적자색으로 변색되면 양성으로 판독하였으며, CLO 검사나 병리 조직 검사 중 하나 이상에서 양성인 경우를 *H. pylori* 감염증으로 진단하였다.

H. pylori 양성인 환아 중 소화성 궤양이 없었던 24례에서 bismuth subcitrate [상품명 Denol(8 mg/kg/d)], amoxicillin (45 mg/kg/d), clarithromycin(15 mg/kg/d)을 2주간 투여하였다. 소화성 궤양이 있었던 4례에서는 proton pump inhibitor [상품명 omeprazole(1 mg/kg/d)], amoxicillin(45 mg/kg/d), clarithromycin(15 mg/kg/d)을 1주간 투여하였다. 초회 치료에 실패한 경우 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole 중 3-4가지 약제를 조합하여 2주간 추가 투여하였다.

치료 종료 4주 후에 상부 위장관 내시경검사 및 조직검사를 처음과 동일한 방법으로 시행하였다. *H. pylori*의 제균은 생검 조직의 CLO 검사와 H-E 염색 또는 Alcian-Yellow 염색에서

모두 음성인 경우로 정의하였다. 제균 치료 후 내시경 검사를 거부한 4례에서는 요소 호기 검사를 시행하여 제균 여부를 확인하였다.

증상의 평가에 있어서 McCarthy 등¹⁰⁾이 성인의 비궤양성 소화불량 환자를 대상으로 고안한 점수 체계를 Aliye와 Sonny⁴⁾가 소아 환아를 대상으로 변형하여 보고한 바 있는데, 저자들은 이를 다시 한국 소아의 실정에 맞게 변형하여 사용하였다. 증상은 야간시 복통, 식후 복통, 공복시 복통, 오심이나 구토의 4가지 군으로 분류하였다. 증상의 정도는 빈도와 강도에 따라 숫자로 0에서 2까지 표현하였으며, 숫자의 의미는 다음과 같다. 빈도에 있어서 '0'은 없음, '1'은 1주일에 1일, '2'는 1주일에 여러 차례를 의미하며, 강도에 있어서 '0'은 없음, '1'은 있으나 일상생활에 지장을 주지는 않을 정도, '2'는 일상생활에 지장을 주는 정도를 의미한다. 각 환아에서 각각의 증상별로 빈도와 강도를 합하여 총점을 계산하였고 이러한 점수 체계로 총점은 0에서 16까지의 범위에 들어가게 된다. *H. pylori* 제균 요법을 시행하고 나서 상부 위장관 내시경 검사나 요소 호기 검사로 제균 여부를 확인하여 제균이 된 환아들에서 치료 전후의 증상 총점을 비교하였고, 내시경 소견, 연령, 증상의 기간에 따라 소그룹으로 분류하여 그룹별로 치료 전후의 점수를 비교하였다. 또한 초회 치료 후 제균이 안되었던 4례를 대조군으로 하여 치료 전과 초회 치료 후 제균이 안된 상태에서의 증상 총점을 비교하였다.

제균이 된 환아들에서 *H. pylori* 제균 요법을 시행하기 전과 치료 종료 4주 후의 복통의 횟수를 주당 몇 회인지 비교하였다.

자료의 통계 분석은 SPSS version 11.5를 사용하여 paired t-test를 하였으며, $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특성

H. pylori 양성인 28례 중 남아가 13례, 여아가 15례였으며, 치료 당시의 환아 연령은 평균 10.3 ± 3.2 세였다. 연령 군별로 보면 7세 미만이 4례(14.3%), 7-12세가 18례(64.3%), 13세 이상이 6례(21.4%)였고, 남녀 비는 1 : 1.2였다(Table 1).

총 28례에서 복통이 처음 시작된 시점부터 외래에 내원하여 상부 위장관 내시경을 시행하기까지의 기간은 평균 16.9 ± 21.2 개

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients with *H. pylori* Infection

Age(yr)	No. of patients(%)		
	Male	Female	Total
<7	4(14.3)	0(0.0)	4(14.3)
7-12	6(21.4)	12(42.9)	18(64.3)
≥13	3(10.7)	3(10.7)	6(21.4)
Total	13(46.4)	15(53.6)	28(100.0)

월이었으며 3개월 미만인 8례(28.7%), 3-6개월 미만인 5례(17.8%), 6-12개월 미만인 3례(10.7%), 12-24개월 미만인 3례(10.7%), 24-36개월 미만인 3례(10.7%), 36개월 이상이 6례(21.4%)였다(Fig. 1).

소화성 궤양 소견을 보인 4례를 제외한 24례에서 소화기 증상으로는 식후 복통이 22례(91.7%)로 가장 많았고, 공복시 복통이 18례(75.0%), 야간시 복통이 11례(45.8%), 오심이나 구토가 10례(41.7%)에서 있었다. 복통의 위치는 심와부에 국한된 환아가 10례(41.7%), 미만성 복통을 호소하는 환아가 14례(58.3%)였다(Table 2).

총 28례의 상부 위장관 내시경 검사 소견은 결절성 위염이 14례(50.0%)로 가장 많았고, 그 중 남아가 3례였으며 평균 연령은 10.3±3.8세였다. 표재성 위염은 6례(21.4%)에서 있었으며 2례가 남아였고, 평균 연령은 9.6±2.7세였다. 소화성 궤양이 있는 환아가 4례(14.3%) 있었다(Table 3).

2. 각 약제 요법에 따른 H. pylori 제균율

24례를 대상으로 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin 삼제 요법을 2주간 투여한 결과 20례에서 H. pylori 가 소실되어 83.3%의 제균율을 보였고, 소화성 궤양이 있었던 4례에서는 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin을 투여하여 전례에서 제균 되었다. Bismuth subcitrate, amoxicillin, clari-

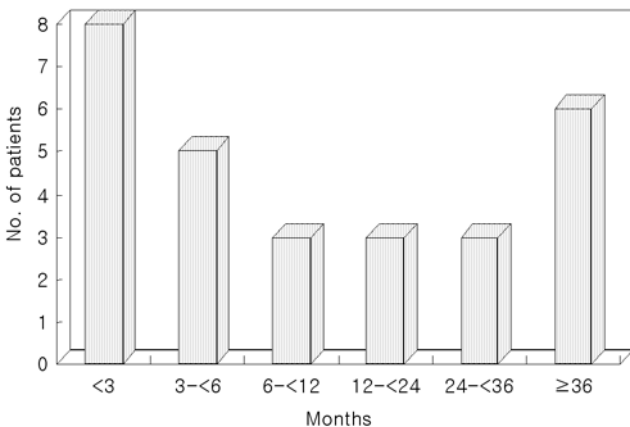


Fig. 1. Duration of symptoms.

Table 2. Gastrointestinal Symptoms and Location of Abdominal Pain

	No. of patients(%)
GI symptoms(n=24)	
Postprandial pain	22(91.7)
Hunger pain	18(75.0)
Night pain	11(45.8)
Nausea or vomiting	10(41.7)
Location of abdominal pain(n=24)	
Epigastric	10(41.7)
Diffuse	14(58.3)

thromycin 요법에 실패한 4례를 대상으로 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole로 재치료한 결과 3례에서 H. pylori가 제균 되었다(Table 4).

3. 초회 치료 후 H. pylori 제균에 실패한 환아들의 치료 경과

Bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin 삼제를 2주간 투여 후 제균이 되지 않은 환아들의 치료 결과는 다음과 같다. 증례 1은 초회 치료 실패 후 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 2주간 추가 투여하였으나 증상이 호전되었다는 이유로 보호자가 검사를 거부하여 제균 여부가 불확실하였고, 증례 2는 초회 치료 실패 후 환아의 순응도가 좋지 않아서 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin 삼제를 2주간 추가 투여하였으나 제균이 되지 않아 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 2주간 다시 투여한 결과 제균되었다. 증례 3 및 증례 4는 초회 치료 실패 후 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 2주간 추가 투여 후 제균되었다(Table 5).

4. H. pylori 제균이 증상 총점 및 주당 복통의 횟수에 미치는 영향

H. pylori가 제균된 23례에서 증상의 빈도와 정도를 합한 증상 총점의 평균은 치료 전 9.1±3.6점에서 치료 후 1.4±1.5점으로 통계적으로 유의한 감소가 있었으며(P<0.001)(Fig. 2), 한 주당 복통의 횟수도 치료 전 26.0±21.1회/주에서 치료 후 1.4±1.5

Table 3. Age and Sex Distribution of Patients according to Endoscopic Findings

Endoscopic findings	Sex			Age(yr)
	Male (%)	Female (%)	Total (%)	
Nodular gastritis	4(14.3)	10(35.7)	14(50.0)	10.3±3.8
Superficial gastritis	2(7.1)	4(14.3)	6(21.4)	9.6±2.7
Peptic ulcer	4(14.3)	0(0.0)	4(14.3)	12.7±2.0
Normal	3(10.7)	1(3.6)	4(14.3)	8.9±0.8

Table 4. Therapeutic Effects of Various Medications on H. pylori Infection

	Cleared	Not cleared	Total
Primary treatment			
Bs+Am+Cl	20	4	24
Om+Am+Cl	4	0	4
Total	24	4	28
Secondary treatment			
Bs+Am+Cl	0	1	1
Bs+Am+Cl+Me	3	0	3
Total	3	1	4

Bs : bismuth subcitrate, Am : amoxicillin, Cl : clarithromycin, Me : metronidazole, Om : omeprazole.

Table 5. Therapeutic Course of Patients who had Persistent *H. pylori* Infection after 2 Weeks' Therapy with Bismuth Subcitrate, Amoxicillin, Clarithromycin

Case	1st EGD		2nd EGD		3rd EGD		4th
1	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (+)	→	No visit		
		BsAmCl 2 wk		BsAmClMe 2 wk			
2	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (-)*
		BsAmCl 2 wk		BsAmCl 2 wk		BsAmClMe 2 wk	
3	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (-)		
		BsAmCl 2 wk		BsAmClMe 2 wk			
4	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (+)	→	<i>H. pylori</i> (-)*		
		BsAmCl 2 wk		BsAmClMe 2 wk			

EGD : Esophagogastroduodenoscopy, Bs : bismuth subcitrate, Am : amoxicillin, Cl : clarithromycin, Me : metronidazole
*confirmed by urea breath test

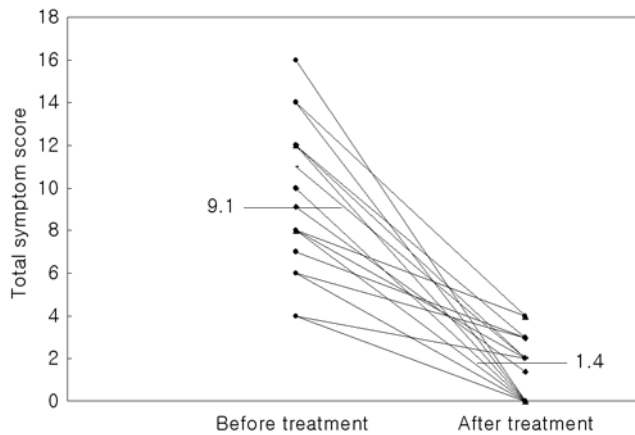


Fig. 2. Influence of *H. pylori* eradication on total symptom score ($P < 0.001$).

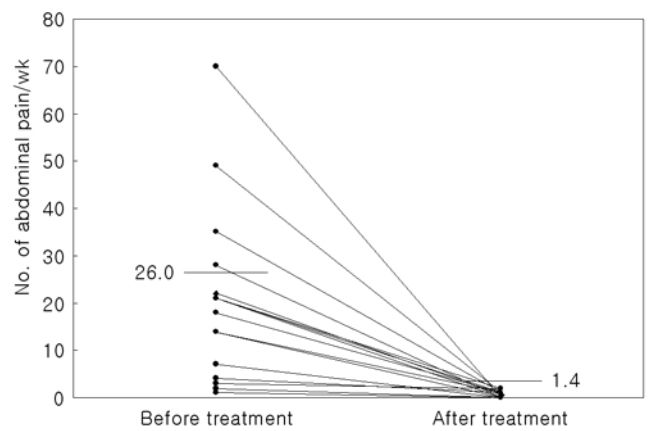


Fig. 3. Influence of *H. pylori* eradication on the frequency of abdominal pain per week ($P < 0.001$).

회/주로 유의한 감소가 있었다($P < 0.001$)(Fig. 3).

5. 내시경 소견과 연령, 증상의 지속 기간에 따른 증상 총점의 변화

1) *H. pylori*가 제균이 된 23례에서 내시경 소견을 정상, 표재성 위염, 결절성 위염으로 분류하여 제균 치료 전후의 증상 총점을 비교하였을 때 내시경 소견에 상관없이 제균 전에 비하여 제균 후 통계적으로 유의하게 감소하였다(Fig. 4).

2) *H. pylori*가 제균이 된 23례에서 내원 당시의 연령을 7세 미만, 7-12세, 13세 이상으로 나누어 제균 치료 전후의 증상 총점을 비교한 결과 연령과 무관하게 제균 후 유의한 감소 소견을 보였다(Fig. 5).

3) *H. pylori*가 제균이 된 23례에서 증상의 지속기간을 세분화하여 *H. pylori* 제균 전후의 증상 총점의 변화를 비교하였다. 증상 지속 기간이 24-36개월인 군을 제외하고는 모두 제균 후 유의한 감소 소견을 보였다(Fig. 6).

6. 초회 치료 후 제균이 되지 않은 환아들에서 증상 총점의 변화

초회 치료 후 제균이 되지 않아 재치료를 시행한 4례에서 제

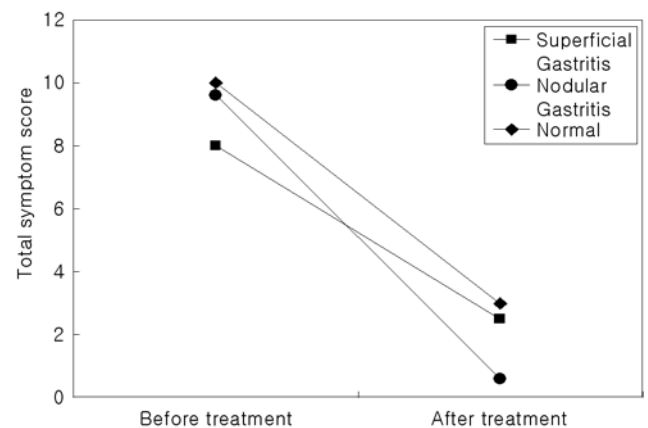


Fig. 4. Influence of *H. pylori* eradication on total symptom score and endoscopic findings ($P < 0.05$).

치료를 시작하기 전에 제균이 안된 상태에서 증상 총점의 변화를 평가한 결과 증상 총점은 치료 전 10.0 ± 3.7 점에서 치료 후 8.0 ± 3.3 점으로 약간 감소하였으나 통계적으로 의미는 없었으며 ($P = 0.140$), 제균 후 재치료를 시행하여 제균이 확인된 3례에서 제균 후 통계적으로 유의한 감소가 있었다($P < 0.001$)(Fig. 7).

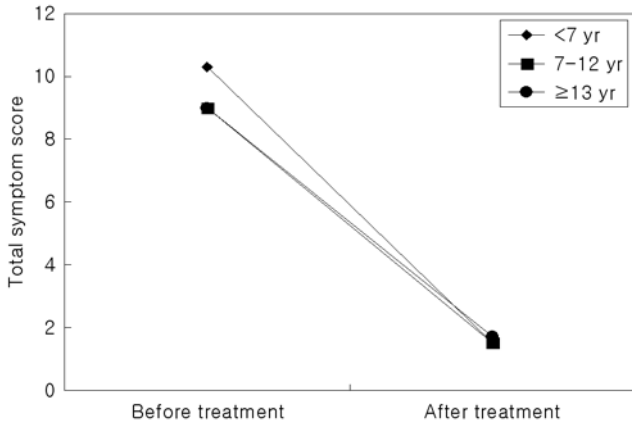


Fig. 5. Influence of *H. pylori* eradication on total symptom score and age group($P<0.05$).

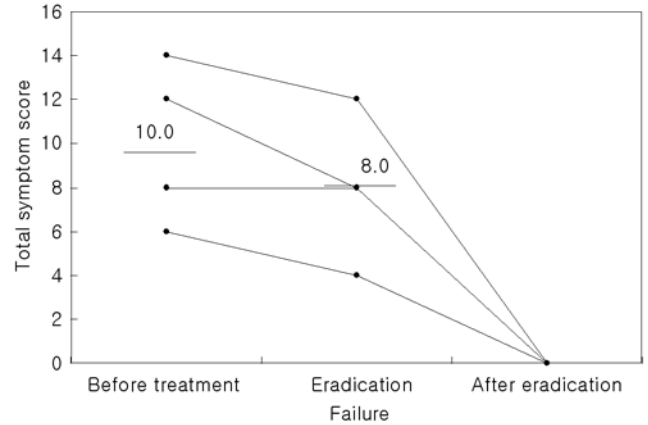


Fig. 7. Changes of total symptom score in patients with persistent *H. pylori* infection after initial treatment($P<0.001$).

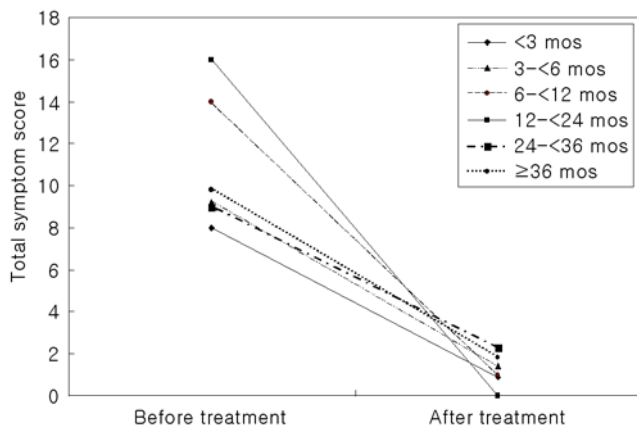


Fig. 6. Influence of *H. pylori* eradication on total symptom score and duration of symptoms($P<0.05$).

고 찰

1958년 Alpey와 Naish¹¹⁾가 반복성 복통이란 4세에서 16세 사이의 소아에서 최소한 3개월 이상 일상생활에 지장을 초래할 정도의 심한 복통이 3회 이상 발생하는 경우로 보고한 바 있으나 모든 학자들이 이 정의에 동의하는 것은 아니며, 앞으로 이에 대한 보다 정확한 정의를 규정할 필요가 있다. 그 이유는 1950년대 이후 만성 반복성 복통의 많은 원인들이 밝혀졌고, 검사 방법 또한 현저히 발달하였기 때문이다.

반복성 복통의 원인 중 하나로 1987년 Drumm 등¹²⁾이 *H. pylori*가 성인뿐만 아니라 소아에서도 위전정부 위염을 일으킨다고 보고하면서 소아의 반복성 복통에 *H. pylori*가 원인이 될 수 있음을 시사하였다.

그러나 *H. pylori* 감염과 반복성 복통과의 연관성에 대해서는 확실한 인과 관계가 밝혀진 바가 없으므로 이를 입증하기 위해서는 반복성 복통 환아에서 일반 환아들에 비해 *H. pylori*의 감

염률이 높은지를 확인하고, *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환아에서 *H. pylori* 제균요법을 시행하였을 때 증상의 호전 여부를 밝힘으로써 간접적으로 *H. pylori* 감염이 반복성 복통의 원인 중의 하나로 인지될 수 있다.

*H. pylori*는 전 세계 인구의 50% 이상이 감염되어 있는 세균으로 감염률은 지역이나 민족에 따라 차이가 있다¹³⁾. 또한 *H. pylori*의 감염률은 선진국과 개발도상국간에도 차이가 있다. 개발도상국에서는 어린 나이에 감염이 되며 10세 미만 소아에서 감염률이 50%를 넘지만, 선진국에서는 같은 나이에서의 감염률이 10% 미만이다¹⁴⁾. 우리나라는 감염률이 약 12.8%로 선진국과 개발도상국의 중간 정도에 위치하며, 10세 이후부터는 나이가 증가함에 따라 매년 0.5-2%씩 증가하는 것으로 알려져 있다^{8, 15)}. 이와 같이 *H. pylori*의 감염률은 국가나 지역, 인종별로 서로 다를 수 있으므로 같은 지역에서 같은 인종을 대상으로 무증상 대조군과 반복성 복통 환아의 *H. pylori*의 감염률을 비교함으로써 *H. pylori* 감염과 반복성 복통과의 인과 관계를 알아볼 수 있다.

Chong 등¹⁶⁾은 456례의 소아를 대상으로 혈청 *H. pylori* IgG 항체를 검사한 결과 13.8%에서 혈청 *H. pylori* IgG항체 양성률을 보였으며, 이 중 반복성 복통 환아군은 17.4%, 무증상 대조군은 10.5%의 혈청 *H. pylori* IgG 항체 양성률을 보여 반복성 복통 환아가 무증상 대조군에 비해 *H. pylori* 감염률이 높다고 하였다($P<0.05$). 또한 Camorlinga-Ponce 등¹⁷⁾도 무증상 대조군(48%)에 비해 반복성 복통 환아에서 유의하게 높은 *H. pylori* 감염률(65%)을 보였다고 하였고($P<0.009$), Ozen 등⁵⁾도 141례의 반복성 복통 환아와 21례의 무증상 환아군의 비교연구에서 반복성 복통을 호소하는 환아(60.3%)에서 대조군(20.8%)에 비해 *H. pylori*의 감염률이 유의하게 높았다고 보고하였다. 이러한 연구들은 반복성 복통의 발생에 *H. pylori*가 관여할 것이라는 주장을 뒷받침해 주고 있다. 이와 반대로 반복성 복통 환아에서 *H. pylori* 감염률이 무증상 환아들에 비해 차이가 없다는 보고들도 계속 나오고 있어서 그 연관성이 아직 확실히 입증되지 않

은 상태이다¹⁸⁻²⁰⁾.

본 연구에서는 2002년 5월부터 2003년 8월까지 세브란스병원 아동진료센터에 반복성 복통을 주소로 내원한 환아 181례 중 상부 위장관 내시경 검사상 *H. pylori*가 양성으로 나온 환아는 31례로 17.1%였다. 그러나 대조군과의 비교가 없어서 *H. pylori* 감염과 반복성 복통과의 관계에 대하여 언급하기는 어렵다. 최근까지 소아의 *H. pylori* 제균 요법에 있어서 제균 치료의 적응증이나 치료 약제의 선택, 약물의 투여 기간 등에 대해 확실히 정립된 바가 없다. 성인에서 최근에 많이 쓰이는 치료제로는 proton pump inhibitor(PPI)를 포함하여 clarithromycin과 amoxicillin 또는 clarithromycin과 metronidazole의 3제를 1주간 투여하는 것이 표준 치료법으로 권장되고 있으나, 일부에서는 bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline의 삼제 요법도 사용되고 있다²¹⁾. 그러나 소아에서 성인의 치료 지침 및 효과를 그대로 적용시키기는 힘들며, 우리나라 소아에서는 *H. pylori* 제균 치료제를 선택할 때 의료 보험 급여 여부를 참조하여야 한다.

현재 소아에서는 *H. pylori* 제균 요법으로 PPI 제제 또는 bismuth subcitrate 제제 중 한 가지 약제와 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole 중 2-3가지 항생제를 병용하여 1주 또는 2주간 투여하는 복합 요법이 많이 쓰이고 있으나, PPI 제제는 소화성 궤양이 동반된 환아에서만 보험 급여가 인정되고 있다.

Metronidazole은 소아에서 약제에 대한 내성률이 18-43%까지 높게 보고되고 있어 초회 치료로 권장되지 않고 있다²²⁾. PPI 제제는 위 벽세포에서 위산 분비를 억제하여 병용 투여하는 항생제의 감수성을 높여 주는 것으로 알려져 있으며, 소아에서 PPI 제제인 lansoprazole을 기초로 한 삼제 요법시 *H. pylori* 제균율은 56-87%, omeprazole을 기초로 한 삼제 요법시에는 75-94%로 보고되고 있다²³⁾. 국내에서는 최 등²⁴⁾이 반복성 복통 환아에서 omeprazole과 amoxicillin, clarithromycin을 1주 및 2주간 병용 투여하였을 때의 제균율을 1주 투여한 군에서 81%, 2주 투여한 군에서 84.6%로 보고하였다.

치료 약제의 선택은 세균의 내성, 제균 효과와 약물의 부작용 외에 환자의 순응도가 성공적인 치료 효과에 중요하며, 또한 경제성도 고려하여 이러한 여러 요인들을 종합하여 약제를 선택하여야 할 것으로 생각된다.

현재 우리나라에서는 PPI 제제가 내시경 검사상 소화성 궤양의 소견이 없는 경우 보험에 인정되지 않고 있어 경제성 등을 고려하여 저자들은 bismuth subcitrate를 기초한 삼제 요법을 사용하였다.

Bismuth subcitrate는 *H. pylori* 제균 요법시에 내성균이 발생하지 않고 복합 요법시 다른 약제에 대한 내성균 발현을 억제시키는 효과가 있어서 복합 요법시 유용하며 위 점막 세포를 보호하여 위 점막 방어 기능을 향상시켜 *H. pylori*의 재감염을 억제할 수 있다고 알려져 있는 약물이다^{25, 26)}.

Shalmaly 등²⁷⁾은 bismuth subcitrate, amoxicillin, metroni-

dazole을 1-2주간 투여한 환아들에서 80-82%의 제균율을 보고하였고, 국내에서는 최 등²⁸⁾이 bismuth subcitrate와 amoxicillin을 병용 투여한 군에서 제균율이 91%로 높고 재발률도 5.3%로 낮았다고 보고한 바 있다. 그러나 최근에는 삼제 요법을 많이 쓰는 추세이며, 본 연구에서 24례의 환아들을 대상으로 bismuth subcitrate와 amoxicillin, clarithromycin을 2주간 병용 투여하고 투여 종료 4주 후에 20례에서 *H. pylori*가 제균되어 제균율이 83.3%로 이전의 연구와 유사한 성적을 나타내었다. 또한 본 연구에서 상부 위장관 내시경 검사상 소화성 궤양이 있었던 4례를 대상으로 omeprazol, amoxicillin, clarithromycin을 투여한 결과 전례에서 제균되었고, 초회 치료에 실패한 4례에 대해서는 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole의 사제 요법을 시행하여 3례에서는 제균되었고 1례에서는 추적 관찰에서 탈락되었다.

소아에서 *H. pylori* 감염시 제균 요법에 대해 치료 효과를 발표한 논문은 성인에 비해 많지 않고 성인에서 주로 이용되는 약제를 쓰고 있으나 소아에서의 항균제 선택이나 항균제의 부작용, 저항성 등은 성인과 다르고 나라마다 차이가 있으므로 이상적인 약물과 투여 기간 등에 관해 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

H. pylori 제균 치료 후의 증상 호전 여부에 대해서도 서로 상반되는 결과들이 보고되고 있는데, Aliye 및 Sonny⁴⁾는 반복성 복통을 주소로 내원한 16례의 환아를 대상으로 *H. pylori* 제균 요법을 시행한 결과 증상 총점이 치료 전 12.6±0.9점에서 제균 치료 후 2.1±0.5점으로 유의한 증상의 호전이 있었다고 하였으며, Ozen 등⁵⁾도 *H. pylori* 양성인 반복성 복통 환아 45례를 대상으로 제균 요법을 시행하여 제균이 된 23례 중 20례(86.9%)의 환아에서 증상이 소실된 반면, 제균이 되지 않은 환아는 22례 중 9례(40.9%)에서만 증상이 소실되어 제균 치료가 증상 호전에 도움이 된다고 보고하였다. Heldenberg 등²⁹⁾은 *H. pylori*가 양성인 반복성 복통 환아 34례를 8개월간 추적 관찰한 결과 제균 치료 2개월 후 29례에서 증상이 소실되었고, 증상이 소실되지 않은 5례는 재치료를 하여 8개월 후에는 모든 환아에서 증상이 소실되었다고 하였다.

그러나 이와 반대로 제균 치료가 증상의 호전에 효과가 없다는 상반된 보고들도 있다. Gormally 등⁶⁾은 십이지장 궤양이 없는 *H. pylori* 양성 반복성 복통 환아는 제균 치료를 하더라도 증상의 호전이 없으므로 제균 치료를 할 필요가 없다고 하였고, Wewer 등⁷⁾도 *H. pylori*의 제균 여부가 증상의 호전과 관련이 없다고 하였다.

이러한 연구들은 환자 대상군이 적고 추적 관찰 기간이 짧으며 무작위 시험이 아니었다는 한계가 있다. 따라서 보다 명확한 결론을 내기 위해서는 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구를 시행하여 복통의 소실이 *H. pylori* 제균의 효과인지 위약의 효과인지에 대해 비교 연구해야 할 필요가 있다.

본 연구에서는 *H. pylori* 제균과 반복성 복통의 증상 호전의

관계를 조사하기 위해 제균 치료 종료 4주 후 *H. pylori* 제균이 확인된 환자들에서 제균 치료 전후의 증상 총점과 주당 복통의 횟수를 비교한 결과, 증상 총점은 치료 전 평균 9.1±3.6점에서 치료 후 1.4±1.5점으로 유의한 감소가 있었고($P<0.05$), 주당 복통의 횟수도 치료 전 평균 26.0±21.1회/주에서 치료 후 1.4±1.5회/주로 유의한 감소가 있었다($P<0.05$). 또한 증상 총점을 내시경 소견, 연령 및 증상의 지속 기간에 따라 제균 치료 전후를 비교하였을 때 모든 환자에서 증상 총점이 제균 후 유의한 감소를 보여 증상 호전에 영향을 미치는 요인은 내시경 소견, 연령 또는 증상의 지속 기간보다는 *H. pylori*의 제균 여부 자체인 것을 알 수가 있었다. 초회 치료 후 제균이 안되어 재치료를 시행한 4례의 경우 초회 치료 후 제균이 안된 상태에서 증상 총점은 치료 전 10.0±3.7점에서 치료 후 8.0±3.3점으로 약간 감소하였으나 통계적으로 의미는 없었으며($P=0.140$), 표본 수가 적어 정확히 말하긴 힘들지만 *H. pylori* 감염이 소실되기 전까지는 증상 호전이 힘들다는 것을 시사해 주고 있다.

결론적으로 반복성 복통 환자에서 상부 위장관 내시경 검사를 시행하여 *H. pylori*가 양성인 경우 제균 치료를 시행하면 유의한 증상의 호전을 기대할 수 있을 것으로 사료되나, 효과적인 약제 선택과 투여 기간에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) 감염은 위염, 소화성 궤양, 위림프종, 위암 등을 일으킬 수 있는 원인 균으로 널리 알려져 있다. 그러나 아직까지 *H. pylori* 감염이 반복성 복통을 일으킬 수 있는가에 대해서는 논란이 많은 실정이다. 이에 저자들은 반복성 복통을 주소로 내원한 환자들 중 *H. pylori* 감염이 확인된 환자들에서 *H. pylori* 제균시 증상의 호전이 있는지에 대하여 전향적으로 조사하였다.

방법 : 2002년 5월부터 2003년 8월까지 연세의대 세브란스병원 소아과에 반복성 복통으로 내원한 환자 181례 중 상부 위장관 내시경 검사를 시행하여 CLO 검사 및 조직학적 검사로 H-E 염색과 Alcian-Yellow 염색을 시행한 결과 *H. pylori* 양성인 28례를 대상으로 하였다.

결과 : 총 28례의 환자 중 남아가 13례, 여아는 15례였으며 내원 당시의 연령은 평균 10.3±3.2세였다. 상부 위장관 내시경 소견은 결절성 위염이 14례(50.0%)로 가장 많았으며, 표재성 위염이 6례(21.4%), 정상 소견이 4례(14.3%), 십이지장 궤양이 3례(10.7%), 십이지장 궤양과 위궤양이 모두 있는 환자가 1례(3.6%)였다. 대상 환자들 중 소화성 궤양이 있었던 4례를 제외한 24례를 대상으로 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin의 삼제 요법을 2주간 투여하여 제균율을 알아보고 제균이 된 환자들에서 제균 후 증상 호전 여부에 대하여 전향적으로 조사하였다. 1차 치료 후 24례 중 20례에서 제균이 되어 제균율

은 83.3%였으며, 제균이 되지 않은 4례에서는 bismuth subcitrate, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 2주간 추가 투여한 후 3례에서 제균이 확인되었다. 제균이 확인된 23례에서 증상의 정도와 빈도를 합한 증상 총점은 제균 치료 전 9.1±3.6에서 제균 후 1.4±1.5로 유의한 감소가 있었으며($P<0.001$), 주당 복통의 횟수도 제균 치료 전 26.0±21.1회/주에서 제균 후 1.4±1.5회/주로 유의한 감소가 있었다($P<0.001$). 또한 증상 호전의 정도를 연령별, 증상의 기간별, 내시경 소견별로 치료 전후를 비교 분석한 결과 연령, 증상의 기간, 내시경 소견의 종류에 관계없이 모두 통계적으로 유의한 증상의 호전이 있었다.

결론 : 반복성 복통을 주소로 내원한 환자에서 복통의 뚜렷한 기질적 원인을 찾기 힘든 경우 상부 위장관 내시경 검사를 시행하여 *H. pylori*가 양성으로 확인된 환자에서는 제균 치료를 시행하는 것이 증상의 호전에 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- 1) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;321:1273-5.
- 2) Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, et al. Helicobacter pylori infection in children and adolescents: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:128-33.
- 3) Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori. Gastrointestinal disease and recurrent abdominal pain in children. JAMA 1995;273:729-34.
- 4) Aliye Uc, Sonny KF. Treatment of Helicobacter pylori gastritis improves dyspeptic symptoms in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:281-5.
- 5) Ozen H, Dinler G, Akyon Y, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. Helicobacter pylori infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. Helicobacter 2001;6:234-8.
- 6) Gormally SM, Prakash N, Durnin M, Daly L, Clyne M, Kierce B. Associations of symptoms with Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr 1995;12:753-7.
- 7) Wewer V, Andersen LP, Pærregaard A, Gernow A, Hansen JP, Matzen P, et al. Treatment of Helicobacter pylori in children with recurrent abdominal pain. Helicobacter 2001;6:244-8.
- 8) Kim JW, Kim HS, Chung KS. Influence of living standards on Helicobacter pylori infection in Korean elementary school children. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 4:10-7.
- 9) Mitchell HM. The epidemiology of Helicobacter pylori. Current Topics Microbiol Immunol 1999;241:11-30.
- 10) McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C. Long-term prospective study of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1995;40:114-9.
- 11) Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pain: a field survey of 1,000 school children. Arch Dis Child 1958;33:165-70.
- 12) Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral

- gastritis in children. N Eng J Med 1987;316:1557-61.
- 13) Ernst PB, Gold BD. *Helicobacter pylori* in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:462-73.
 - 14) Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1995;9 Suppl 2:45-51.
 - 15) Kim HS, Lee YC, Lee WL, Yoo HM, Lee CG, Kim JM, et al. Seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1999;33:170-82.
 - 16) Chong SK, Lou K, Mark A, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. Pediatrics 1995;96:211-5.
 - 17) Camorlinga-Ponce M, Torres J, Perez-Perez G, Leal-Herrera Y, Gonzalez-Ortiz B, Madrazo de la Garza A, et al. Validation of a serologic test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the immune response to urease and CagA in children. Am J Gastroenterol 1998;93:1264-70.
 - 18) Wewer V, Anderson LP, Paerregaard A, Gernow AB, Hart Hansen JP, Matzen P, et al. The prevalence and related symptomatology of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. Acta Paediatr 1998;87:830-5.
 - 19) Macarthur C, Saunders N, Feldman W, Ipp M, Winders-Lee P, Roberts S, et al. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. Br Med J 1999;319:822-3.
 - 20) Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children. Evidence from population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. J Psychosom Res 2003;54:417-21.
 - 21) Nash C, Fischbach L, Veldhuyzen van Zanten S. What are the global response rates to *Helicobacter pylori* eradication therapy? Can J Gastroenterol 2003;17 Suppl B:25-9.
 - 22) Dupont C, Kalach N, Raymond J. *Helicobacter pylori* and antimicrobial susceptibility in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:311-3.
 - 23) Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. Paediatr Drugs 2003;5:25-40.
 - 24) Choi IK, Lee SY, Chung KS. Effect of One- or two-week triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin on eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;5:19-25.
 - 25) Graham DY, Borsch GM. The who's and when's of therapy for *H. pylori*. Am J Gastroenterol 1990;85:1552-5.
 - 26) Glupczynski Y, Burette A. Drug therapy for *H. pylori* infection: Problems and pitfalls. Am J Gastroenterol 1990;85:1545-51.
 - 27) Shamaly H, Berkowitz D, Rosenthal E, Naveh Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:198-200.
 - 28) Choi WJ, Kim JW, Chung KS. Therapeutic outcome and recurrence rate of *Helicobacter pylori* infection in children. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;1:37-44.
 - 29) Heldenberg D, Wagner Y, Heldenberg E, Keren S, Auslander I, Kaufshtein M, et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. Am J Gastroenterol 1995;90:906-9.