

역류성식도염 환자에서 PPI 의 치료반응에 있어

Helicobacter pylori 감염이 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

정 현 수

역류성식도염 환자에서 PPI 의 치료반응에 있어

Helicobacter pylori 감염이 미치는 영향

지도 교수 이 용 찬

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2005 년 12 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

정 현 수

정현수의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2005 년 12 월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 항상 자상한 지도와 관심으로 이끌어주신 이용찬 선생님께 진심으로 감사 드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 김태일 선생님, 김혜영 선생님께 깊은 감사를 드립니다. 아울러 언제나 사랑으로 저를 지켜봐 주시는 부모님께 고개 숙여 감사 드리며 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

표 차례

국문요약	1
I. 서론	2
II. 대상 및 방법	5
1. 연구대상	5
2. 연구방법	5
III. 결과	8
1. 연구 대상 환자군 및 대조군의 통계학적, 임상적 특징	8
2. 치료군 및 대조군에서 esmoprazole 투여 후 24시간 위-식도 산도검사로 알아본 역류지표의 변화	10
3. 치료군 및 대조군에서 esmoprazole 투여 후 24시간 위-식도 산도 검사 지표의 변화 정도의 비교	13
IV. 고찰	15
V. 결론	18
참고문헌	19
영문요약	24

표 차례

표 1. Scala range on reflux symptoms used in the study 6

표 2. Demographic data of the patients 9

표 3. Initial 24 hr pHmetry data at esophageal lead 9

표 4. Initial 24 hr pHmetry data at gastric lead 10

표 5. 24hr pHmetry data before and after PPI treatment in the
H.pylori positive group (esophageal lead) 11

표 6. 24hr pHmetry data before and after PPI treatment in the
H.pylori positive group (gastric lead) 11

표 7. 24 hr pHmetry data before and after PPI treatment in the
H.pylori negative group (esophageal lead) 12

표 8. 24 hr pHmetry data before and after PPI treatment in the
H.pylori negative group (gastric lead) 12

표 9. The comparison of the PPI treatment effectiveness
between *H.pylori* positive group and *H.pylori* negative
group (esophageal lead) 14

표 10. The comparison of the PPI treatment effectiveness
between *H.pylori* positive group and *H.pylori* negative
group (gastric lead) 14

국문요약

역류성식도염 환자에서 PPI 의 치료반응에 있어 *Helicobacter pylori* 감염이 미치는 영향

역류성 식도염과 *H.pylori* 감염과의 관계는 아직까지 명확하지 않은 상태이다. 본 연구는 전향적 연구로서 4 주간 표준용량 PPI 치료를 시행하고 치료 전과 치료 후 2-channel 24 시간 위-식도 산도검사 및 증상 지수 설문을 시행하여, *H.pylori* 감염군과 비감염군과의 위식도역류 지표 개선 및 증상 개선 정도에 어떠한 차이가 있는지를 비교 분석하여 *H.pylori* 감염 여부가 역류성 식도염에 대한 PPI 표준용량 치료에 어떠한 영향을 미치는 지에 대하여 알아보하고자 하였으며, *H.pylori* 감염군에서 대조군보다 DeMeester score 의 감소 정도, 5 분 이상의 산역류 빈도의 감소 정도, total time of pH <4 의 감소 정도, percentage of time pH <4 감소 정도 등 산역류 빈도 감소 정도와 최장 역류 시간의 감소 정도를 제외한 모든 역류 지표에서 개선 정도가 *H.pylori* 비감염군에서의 역류 지표 개선 정도보다 두드러지는 경향을 보임을 알 수 있었다. 특히 *H.pylori* 에 감염된 환자 모두에서 DeMeester score 및 percentage of time pH<4 가 정상 범위 내로 호전됨을 관찰할 수 있었으며, 5 분 이상의 산역류는 감염군에서 1 회도 발생하지 않아 *H.pylori* 감염군에서 비감염군보다 표준용량 PPI 치료가 LA class A 및 B 인 역류성 식도염환자에서 증상 및 역류 지표 개선에 도움을 주리라 생각된다.

핵심되는 말 : *Helicobacter pylori*, 역류성 식도염, 24시간 위식도 산도검사

역류성식도염 환자에서 PPI의 치료반응에 있어
Helicobacter pylori 감염이 미치는 영향

<지도교수 이 용 찬 >

연세대학교 대학원 의학과

정 현 수

I. 서론

위식도역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 흔한 위장관 질환 중의 하나로 위식도역류로 인한 증상의 발생 및 조직병리학적인 변화를 초래하는 어떠한 경우도 포함하는데, 역류성식도염 (reflux esophagitis)은 위식도역류 질환의 일부에 해당하며, 내시경적으로 식도점막의 손상이 증명되는 경우를 일컫는다¹⁻³. 하지만 위식도역류는 일부에서 식도염의 증거가 없이 역류 증상만을 야기할 수 있는데, 이러한 환자군에 있어 24 시간 식도 pH monitoring 에서 비정상적으로 식도 점막의 위산에의 노출이 관찰될 수 있으며, 정상적인 위산노출에 의하여서도 위산에 민감한 환자에게서 역류증상이 나타나기도 한다⁴. 최근 연구결과에 따르면 전체 인구의 15%가 적어도 주 1 회 이상, 7%에서 매일 역류증상을 경험하고 있으며, 2%에서는 내시경적으로 식도점막의 손상이 발견되는 것으로 알려져 있다^{5-8,12}. 위식도역류 질환의

발병인자로는 1) 일시적인 하부식도 괄약근 이완빈도의 증가, 하부식도 괄약근 휴지기압의 감소, 횡경막 괄약근 긴장도의 감소, hiatal hernia 의 존재, 기타 해부학적 변이 등으로 인한 역류 기전의 이상, 2) gastric emptying 의 지연, 3) esophageal emptying 의 결함, 타액 중화능의 장애 등으로 인한 식도 산 청소율의 이상, 4) 식도점막의 조직 저항의 감소와 peptin, bile acid, lysolecithin 등과 같은 조직손상과 관련된 매개체의 식도손상 촉진 등으로 크게 나눌 수 있다⁹.

Helicobacter pylori (*H.pylori*) 감염은 위암, 위염, 소화성궤양, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종의 발생과 강한 상관관계가 있음이 이미 알려져 있으나, 역류성 식도염과의 관계는 아직까지 명확하지 않은 상태이다. 위식도역류 질환 환자군에서 대조군에 비하여, *H.pylori* 감염율이 낮거나 유사하다는 보고와 함께 최근 서구사회에서 *H.pylori* 감염을 및 연관 질환인 소화성궤양, 원위부 궤양은 감소하는 반면, 위식도역류 질환 및 그 합병증으로 생각되는 식도 및 위분문부 선암종은 증가한다는 연구결과 등 *H.pylori* 감염이 위식도역류 질환을 보호할 것이라는 의견과 함께^{10-13,15,18}, *H.pylori*-positive 인 위염 환자에게 Proton pump inhibitor(PPI)를 이용하여 *H.pylori* eradication 을 시행하였을 때, 역류성 식도염의 발생 빈도가 증가한다는 보고가 있어^{14,19-21} 위식도역류 질환 환자에서 *H.pylori* 제균요법이 바람직하지 않을 것이라는 의견이 대두되고 있으나, *H.pylori* 양성 소화 불량증 환자에서 위 운동기능 이상이 동반되고 이러한 점이 위식도역류 질환의 병인 중 하나인 위배출시간 지연에 기여할 것이라는 점, *H.pylori* 감염 시 프로스타글란딘의 생성이 증가되어

구심성 신경을 감각시킴으로 인하여 하부식도 괄약근의 일과성 이완을 유발하는 역치를 낮춰 위식도역류 질환의 발생을 조장할 것이라는 가설과 함께 *H.pylori* 감염이 있는 환자에서 장기간 PPI 를 사용할 경우 체부의 위축성 위염 발생도가 높다는 보고와 *H.pylori* 를 제균하지 않을 경우 역류성 식도염과는 별개로 위암 및 소화성궤양의 발병위험이 증가할 수 있다고 보고한 것을 근거로 병인 및 PPI 치료의 안정성 문제 등을 들어 *H.pylori* 제균에 찬성하는 견해 또한 존재하고 있는 실정으로 아직도 논란의 여지가 있다²²⁻²⁸.

본 연구는 전향적 연구로서 4 주간 표준용량 PPI 치료를 시행하고 치료 전과 치료 후 2-channel 24 시간 위-식도 산도검사 및 증상 지수 설문을 시행하여, *H.pylori* 감염군과 비감염군과의 위식도역류 질환 증상 개선 및 증상 개선 정도에 어떠한 차이가 있는지를 비교 분석하여 *H.pylori* 감염 여부가 역류성 식도염에 대한 PPI 표준용량 치료에 어떠한 영향을 미치는 지에 대하여 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

2004년 3월부터 2005년 6월까지 전형적인 위식도역류 증상을 주소로 세브란스병원에 내원한 환자에서 상부위장관 내시경 검사를 시행하여, 경도 및 중등도의 역류성 식도염(Reflux esophagitis, (LA class A, LA class B))인 환자를 대상으로 *H.pylori* 감염을 확인하여 환자군으로 설정하고, *H.pylori* 감염이 없는 환자들을 대조군으로 설정하였다. 중증 역류성 식도염(LA C/D), Barrett 식도, 소화성궤양, 위장관 수술의 과거력, 간담도계질환, 염증성 장질환, 식도운동장애, 피부경화증, 당뇨, 악성종양이 있는 환자는 제외하고, 과거 2주 이내에 H₂ 수용체 길항제, PPI, sucralfate, prokinetics 를 복용한 환자도 제외하였다.

2. 연구방법

선정된 대상 환자군 및 대조군에게 esmaprazole (Nexium[®]) 단독으로 40mg 을 4주간 공복에서 복용토록 하고 투여 전, 투여 후 1개월에 다음의 지표를 측정하였다.

가. 임상 증상지수

치료 전후의 임상 증상의 변화를 heartburn, regurgitation, dysphagia 로 분류하여 점수화한 Scala range를 사용하였다.(Table 1)

Table 1. Scala range on reflux symptoms used in the study

Grading on Reflux Symptoms Used in the Study	
Heartburn	
0	none
1	Aware of symptom (mild)
2	Tolerable symptom (moderate)
3	Intolerable symptom (severe)
Regurgitation	
0	none
1	Occurs occasionally (mild)
2	Occurs regularly (mild)
3	Occurs regularly and interferes significantly with normal activities (severe)
Dysphagia	
0	none
1	Occurs occasionally with solids only
2	Occurs occasionally with solids and occasionally with liquids (moderate)
3	Occurs consistently with solids and liquids (severe)

나. 24 시간 위-식도 산도검사

Esmoprazole 치료 전 및 치료 4 주째에 2 channel 24 시간 위-식도 산도검사를 이용하여 식도 및 위에서 각각 총 산역류 빈도, 5 분 이상 역류 빈도, 최장 역류 시간, total time pH < 4 (min), percentage of time pH < 4, DeMeester score 를 조사하였다. 식도운동성과 위산분비에 영향을 줄 수 있는 다른 약제의 복용은 검사 2 주 이내에 중단토록 하였다.

다. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계프로그램 SPSS 11.0k for Windows package 를 이용하였으며, 기술 통계값은 평균 \pm 표준편차 또는 전체에 대한 백분율로 표현하였다. 전향적 연구로서 치료 전후의 지표의 호전에 대한 분석으로는 비모수 검정법인 Mann-Whitney U test 를 사용하였고 2-tailed p-value 는 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

Ⅲ. 결과

1. 연구 대상 환자군 및 대조군의 통계학적, 임상적 특성

치료 전 및 4주간 치료 후 2 channel 24 시간 위-식도 산도검사를 시행한 환자는 총 15 명이었으며, 남자가 8 명, 여자가 7 명이었고, 평균연령은 54.33 ± 12.25 세, 평균 체질량지수는 $22.36 \pm 1.80 \text{kg/m}^2$ 이었다. 4 명의 환자가 매일 음주력이 있었으며, 5 명의 환자에서 매일 흡연력이 있었고, 평균 증상지수는 7.40 ± 1.12 로 중등도 이상의 증상지수를 보였다. 이중 *H.pylori* 감염군은 6 명, *H.pylori* 비감염군(대조군)은 9 명이었다. 각 군간의 치료 전 임상적, 통계학적 특성을 연령, 성별, 체질량지수, 음주력, 흡연력, 내시경 소견, 증상지수를 비교 분석 하였을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

치료 전 식도 및 위에서 각각 시행한 24시간 위-식도 산도검사에서 환자군 및 대조군의 식도에서의 평균 DeMeester score는 45.58 ± 26.73 와 39.68 ± 28.09 였으며, percentage of time pH <4는 $11.00 \pm 5.10\%$ 와 $9.94 \pm 7.52\%$ 로 나타나 양군간의 통계학적 차이를 보이지 않았고, 대상환자 모두에서 치료 전 식도에서 측정된 DeMeester score가 14.72 (95th percentile)보다 높아 위식도역류에 합당한 소견을 보였다 (Table 3). 치료 전 위의 산역류 지표에서도 양군간의 특기할 만한 차이는 없었다 (Table 4).

Table 2. Demographic data of the patients (means \pm 95% CI)

	<i>H.pylori</i> positive	<i>H.pylori</i> negative	<i>P</i> value
Mean age (year)	44.8 \pm 9.5	60.6 \pm 9.6	0.137
Sex (M : F)	4 : 2	4 : 5	0.947
BMI (kg/m ²)	23.7 \pm 1.19	21.5 \pm 1.63	0.332
Alcohol			0.457
Non or occasional	4	7	
Daily	2	2	
Smoking			0.135
Non or ex-smoker	4	6	
Current smoker	2	3	
Endoscopic findings			0.431
LA class A	4	5	
LA class B	2	4	
Symptom score	8.17 \pm 0.75	6.89 \pm 1.05	0.399

Table 3. Initial 24 hr pHmetry data at esophageal lead

	<i>H.pylori</i> positive	<i>H.pylori</i> negative	<i>P</i> value
No of acid reflux	237.50 \pm 242.06	133.11 \pm 68.50	0.346
No of episodes > 5min	5.17 \pm 2.32	6.56 \pm 5.65	0.579
Longest episode (min)	20.00 \pm 15.09	17.11 \pm 13.37	0.703
Total time pH < 4 (min)	153.67 \pm 72.94	136.56 \pm 107.54	0.740
% time pH < 4 (min)	11.00 \pm 5.10	9.94 \pm 7.52	0.770
DeMeester score	45.58 \pm 26.73	39.68 \pm 28.09	0.691

Table 4. Initial 24 hr pHmetry data at gastric lead

	<i>H.pylori</i> positive	<i>H.pylori</i> negative	<i>P</i> value
No of acid reflux	129.50 ± 43.84	148.11 ± 77.21	0.604
No of episodes > 5min	13.33 ± 5.09	14.11 ± 7.18	0.823
Longest episode (min)	403.17 ± 113.13	416.33 ± 213.34	0.893
Total time pH < 4 (min)	1177.83 ± 133.356	1107.67 ± 123.29	0.315
% time pH < 4 (min)	84.47 ± 9.94	80.97 ± 9.43	0.503
DeMeester score	261.50 ± 21.38	259.93 ± 32.41	0.919

2. 치료군 및 대조군에서 esmaprazole 투여 후 24시간 위-식도 산도 검사로 알아본 역류 지표의 변화

4주간 esmaprazole 40mg 복용 후 *H.pylori* 감염군에서 각각 식도와 위의 역류지표 변화를 치료 전과 비교하였다. 먼저 식도에서 산역류 빈도(237.50 ± 242.06회 → 36.50 ± 18.29회, $p=0.102$)를 제외한 모든 역류지표 즉, DeMeester score (45.58 ± 26.72 → 4.62 ± 2.53, $p=0.016$), 5분 이상 역류 빈도(5.17 ± 2.32회 → 0.00 ± 0.00회, $p=0.003$), 최장 역류 시간(20.00 ± 15.09분 → 1.67 ± 1.86분, $p=0.034$), total time pH <4 (153.67 ± 72.94분 → 10.17 ± 9.13분, $p=0.007$), percentage time of pH <4 (11.00 ± 5.10% → 0.75 ± 0.58%, $p=0.016$)에서 PPI 치료 후 통계학적으로 유의하게 감소하는 소견을 보였으며, 특히 모든 환자에서 5분 이상의 역류가 치료 후에 나타나지 않아 PPI치료로 인한 전반적 역류지표가 개선되었음을 알 수 있었다 (Table 5). 이와 같은 경향은 위에서도 관찰되었으며 모든 역류지표의 호전이 관찰되었지만, 산역류 빈도 ($p=0.946$)와 5분 이상 역류 빈도($p=0.356$)에서는 통계학적 유의성

은 없었다 (Table 6).

Table 5. 24hr pHmetry data before and after PPI treatment in the *H.pylori* positive group (esophageal lead)

	Before	After	<i>P</i> value
No of acid reflux	237.50 ± 242.06	36.50 ± 18.29	0.102
No of episodes > 5min	5.17 ± 2.32	0.00 ± 0.00	0.003
Longest episode (min)	20.00 ± 15.09	1.67 ± 1.86	0.034
Total time pH < 4 (min)	153.67 ± 72.94	10.17 ± 9.13	0.007
% time pH < 4 (min)	11.00 ± 5.10	0.75 ± 0.58	0.006
DeMeester score	45.58 ± 26.72	4.62 ± 2.53	0.016

Table 6. 24hr pHmetry data before and after PPI treatment in the *H.pylori* positive group (gastric lead)

	Before	After	<i>P</i> value
No of acid reflux	129.50 ± 43.83	126.33 ± 103.82	0.946
No of episodes > 5min	13.33 ± 5.09	8.33 ± 9.52	0.356
Longest episode (min)	403.17 ± 113.13	135.17 ± 152.39	0.006
Total time pH < 4 (min)	1177.83 ± 133.36	336.00 ± 349.95	0.007
% time pH < 4 (min)	84.47 ± 9.94	23.88 ± 25.48	0.008
DeMeester score	261.50 ± 21.38	93.47 ± 86.33	0.009

이와 마찬가지로 *H.pylori* 비감염군에서도 식도와 위 모두에서 24시간 위-식도 산도검사에서 역류지표의 개선소견이 뚜렷이 관찰되었는데, 우선 식도에서는 5분 이상 역류 빈도의 감소 (6.56 ± 5.65 분 $\rightarrow 1.11 \pm 1.69$ 분, $p=0.009$), 최장 역류시간의 감소 (17.11

± 13.37 분 $\rightarrow 7.00 \pm 7.73$ 분, $p=0.025$), total time of pH<4 의 감소 (136.56 ± 107.54 분 $\rightarrow 37.00 \pm 36.45$ 분, $p=0.016$) 및 percentage of time pH<4의 감소 ($9.94 \pm 7.52\% \rightarrow 2.26 \pm 2.54\%$, $p=0.012$)가 통계학적 유의성을 보였다 (Table 7, Table 8). 위에서도 산역류 빈도 ($p=0.352$)를 제외한 모든 역류지표의 개선을 관찰할 수 있어 4주간의 표준용량 PPI 치료 후 *H.pylori* 감염군과 비감염군 모두에서 통계학적으로 유의한 역류지표의 개선효과를 관찰할 수 있었다.

Table 7. 24 hr pHmetry data before and after PPI treatment in the *H.pylori* negative group (esophageal lead)

	Before	After	P value
No of acid reflux	133.11 \pm 68.50	86.22 \pm 70.31	0.054
No of episodes > 5min	6.56 \pm 5.65	1.11 \pm 1.69	0.009
Longest episode (min)	17.11 \pm 13.37	7.00 \pm 7.73	0.025
Total time pH < 4 (min)	136.56 \pm 107.54	37.00 \pm 36.45	0.016
% time pH < 4 (min)	9.94 \pm 7.52	2.26 \pm 2.54	0.012
DeMeester score	39.68 \pm 28.09	15.24 \pm 14.53	0.012

Table 8. 24 hr pHmetry data before and after PPI treatment in the *H.pylori* negative group (gastric lead)

	Before	After	P value
No of acid reflux	148.11 \pm 77.21	118.00 \pm 140.57	0.352
No of episodes > 5min	14.11 \pm 7.18	7.22 \pm 2.82	0.008
Longest episode (min)	416.33 \pm 213.34	115.22 \pm 58.37	0.001
Total time pH < 4 (min)	1107.67 \pm 123.29	356.33 \pm 250.33	0.001
% time pH < 4 (min)	80.97 \pm 9.43	25.31 \pm 18.10	0.001
DeMeester score	259.93 \pm 32.41	120.16 \pm 101.43	0.005

3. *H.pylori* 감염군 및 비감염군에서 esmaprazole 투여 후 24시간 위-식도 산도검사지표의 변화 정도의 비교

지금까지 *H.pylori* 감염군 및 비감염군 모두에서 각 군내의 4주간 PPI 표준용량 치료 후 역류 지표의 개선이 뚜렷하였음을 확인하였고, 또한 이러한 변화의 정도가 *H.pylori* 감염군과 비감염군 사이에 어떠한 차이가 있는지를 각 역류 지표의 변화 정도를 통계학적으로 비교함으로써 알아보려고 하였다. 식도에서의 *H.pylori* 감염군 및 비감염군에서 esmaprazole 투여 후 24시간 위-식도 산도검사지표의 변화 정도를 비교하여 보았을 때 5분 이상 역류 빈도의 변화 정도(100% vs. 85.56%, $p=0.003$), total time of pH <4의 변화 정도 (89.92 ± 11.23 vs. 64.74 ± 35.71 , $p=0.021$), percentage time of pH <4의 변화정도 (90.04 ± 10.65 vs. 65.88 ± 34.93 , $p=0.029$), DeMeester score의 변화정도 (40.96 ± 28.16 vs. 24.43 ± 22.83 , $p=0.044$)가 통계학적으로 유의하게 *H.pylori* 감염군에서 큰 것으로 나타났으며, 산역류 빈도의 감소 정도(54.61% vs. 32.02%, $p=0.425$)는 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다 (Table 9). 위에서는 *H.pylori* 감염군과 비감염군의 모든 역류 지표의 변화 정도가 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다 (Table 10).

Table 9. The comparison of the PPI treatment effectiveness between *H.pylori* positive group and *H.pylori* negative group (esophageal lead)

	<i>H.pylori</i> positive	<i>H.pylori</i> negative	<i>P</i> value
$\Delta(\%)$ of No of acid reflux	54.61 \pm 54.88	32.02 \pm 50.14	0.425
$\Delta(\%)$ of No of episodes >5min	100.00 \pm 00.00	85.56 \pm 24.04	0.003
$\Delta(\%)$ of longest episode (min)	82.54 \pm 32.54	57.53 \pm 42.08	0.242
$\Delta(\%)$ of total time pH < 4 (min)	89.92 \pm 11.23	64.74 \pm 35.71	0.021
$\Delta(\%)$ of % time pH < 4	90.04 \pm 10.65	65.88 \pm 34.93	0.029
Δ of DeMeester score	40.96 \pm 28.16	24.43 \pm 22.83	0.044

Table 10. The comparison of the PPI treatment effectiveness between *H.pylori* positive group and *H.pylori* negative group (gastric lead)

	<i>H.pylori</i> positive	<i>H.pylori</i> negative	<i>P</i> value
$\Delta(\%)$ of No of acid reflux	25.37 \pm 58.30	12.24 \pm 15.94	0.489
$\Delta(\%)$ of No of episodes >5min	26.85 \pm 77.17	23.83 \pm 22.10	0.538
$\Delta(\%)$ of longest episode (min)	68.33 \pm 39.85	65.84 \pm 84.22	0.868
$\Delta(\%)$ of total time pH < 4 (min)	68.04 \pm 39.55	67.92 \pm 21.37	0.995
$\Delta(\%)$ of % time pH < 4	68.07 \pm 40.65	68.70 \pm 21.29	0.969
Δ of DeMeester score	168.03 \pm 100.14	139.78 \pm 111.22	0.285

IV. 고찰

역류성 식도염과 *H.pylori* 감염과의 관계는 아직까지 명확하지 않은 상태이다. 위식도역류 질환 환자군에서 대조군에 비하여, *H.pylori* 감염율이 낮거나 유사하다는 보고와 함께^{10-13,15,18} 최근 서구사회에서 *H.pylori* 감염율 및 연관 질환인 소화성궤양, 원위부 궤양은 감소하는 반면, 위식도역류 질환 및 그 합병증으로 생각되는 식도 및 위분문부 선암종은 증가한다는 연구결과 등 *H.pylori* 감염이 위식도역류 질환을 보호할 것이라는 의견과 함께, *H.pylori*-positive 인 위염 환자에게 Proton pump inhibitor(PPI)를 이용하여 *H.pylori* 제균 치료를 시행하였을 때, 역류성 식도염의 발생 빈도가 증가한다는 보고가 있어^{14,19-21} 위식도역류 질환 환자에서 *H.pylori* 제균요법이 바람직하지 않을 것이라는 의견이 대두되고 있으나, *H.pylori* 양성 소화불량증 환자에서 위운동기능 이상이 동반되고 이러한 점이 위식도역류 질환의 병인 중 하나인 위배출시간 지연에 기여할 것이라는 점, *H.pylori* 감염 시 프로스타글란딘의 생성이 증가되어 구심성 신경을 감각시킴으로 인하여 하부식도 괄약근의 일과성 이완을 유발하는 역치를 낮춰 위식도역류 질환의 발생을 조장할 것이라는 가설과 함께 *H.pylori* 감염이 있는 환자에서 장기간 PPI 를 사용할 경우 체부의 위축성 위염 발생도가 높다는 보고³³ 와 *H.pylori* 를 제균하지 않을 경우 역류성 식도염과는 별개로 위암 및 소화성궤양의 발병위험이 증가할 수 있다고 보고한 것을 근거로 병인 및 PPI 치료의 안정성 문제 등을 들어 *H.pylori* 제균에 찬성하는 견해 또한 존재하고 있는 실정으로 아직도 논란의 여지가 있다²²⁻²⁸.

지금까지 *H.pylori* 가 위식도 역류질환의 발생이나 악화 또는 재발에 대하여 방어적이라는 근거를 제시하였던 연구들을 살펴보면, 십이지장궤양 환자에서 *H.pylori* 제균 후에 역류성 식도염의 발생이 증가되었다는 보고²⁵ 와 함께 *H.pylori* 에 감염된 환자에서 역류성 식도염의 중증도나 위식도역류 질환의 증상의 중증도가 감염되지 않은 군에 비하여 낮다고 보고된 바가 있다²⁸. 또한 *H.pylori* 의 감염 음성 환자에서는 PPI 제제 투여 중단 시 반사성 위산 과분비가 관찰되어 위식도역류 질환 환자에서 *H.pylori* 제균시 질환의 악화나 증상 조절에 있어 PPI 제제의 효용을 떨어뜨릴 수 있고 약제 투여 중단시 위산의 반사성 과분비가 유발될 수 있다는 보고등을 근거로 *H.pylori* 제균 또는 표준용량 PPI 치료에 부정적인 견해가 존재한다²⁹. 하지만 *H.pylori* 양성 소화불량증 환자에서 위운동기능 이상이 동반되며 이러한 점이 위식도역류 질환의 병인 중 하나인 위배출시간 지연에 기여할 것이라는 점, *H.pylori* 감염 시 프로스타글란딘의 생성이 증가되어 구심성 신경을 감각시킴으로 인하여 하부식도 괄약근의 일과성 이완을 유발하는 역치를 낮춰 위식도역류 질환의 발생을 조장할 것이라는 가설과 함께 *H.pylori* 감염이 있는 환자에서 장기간 PPI 를 사용할 경우 체부의 위축성 위염 발생도가 높다고 보고한 것을 근거로 병인 및 PPI 치료의 안정성 문제 등을 들어 *H.pylori* 제균에 찬성하는 견해 또한 존재하고 있는 실정이다^{30,31}. 본 연구는 *H.pylori* 제균을 하지 않고 표준용량 PPI 치료를 통하여 24 시간 위-식도 산도검사 지표 및 증상 지수의 변화를 알아보고 그 변화 정도가 *H.pylori* 감염과 어떠한 상관관계가 있는지 알아보려고 하였으며, DeMeester score, 5 분 이상 역류 빈도, total time of pH<4, percentage time of

pH<4 의 개선 정도가 *H.pylori* 감염군에서 통계학적 유의성을 보이며 비감염군에 비하여 두드러짐을 알 수 있었다. 이러한 결과를 뒷받침하는 근거로 PPI 치료를 함에 따라 제균되지 않은 *H.pylori* 가 위전정부에서 체부 및 기저부로 재배치되면서 이러한 체부의 염증으로 인하여 위산의 분비가 감소하여 *H.pylori* 감염군에서 위내 산도가 *H.pylori* 비감염군에 비하여 높게 유지되어 우월한 PPI 치료 효과를 보일 수 있다고 설명하기도 하나 아직까지 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 이와 유사한 결론을 보이는 기존의 연구로 중등도 미만의 역류성 식도염에서 PPI 제제인 pantoprazole 40mg 으로 4 주간 치료를 하였을 때, *H.pylori* 감염군에서 비감염군에 비하여 치료전과 치료 후의 내시경적 호전을 촉진 시켰다는 연구가 있으나 치료 전후에 각각 2-channel 위-식도 산도검사를 시행하여 역류 지표의 개선 정도를 비교한 대규모 전향적 연구는 아직 없다. 본 연구에서는 *H.pylori* 감염군에서 비감염군에 비하여 큰폭의 역류 지표의 호전을 보였음을 확인함으로써 *H.pylori* 감염된 환자의 역류성 식도염의 치료에 있어 *H.pylori* 제균이 아닌 표준용량 PPI 치료의 정당성을 뒷받침할 수 있었으며, 이러한 결과의 의미를 찾기 위해 추후 *H.pylori* 제균군과 표준용량 PPI 치료군과의 비교 대조연구 또한 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

본 연구는 전향적 연구로서 4 주간 표준용량 PPI 치료를 시행하고 치료 전과 치료 후 2-channel 24 시간 위-식도 산도검사 및 증상 지수 설문을 시행하여, *H.pylori* 감염군과 비감염군과의 위식도역류 지표 개선 및 증상 개선 정도에 어떠한 차이가 있는지를 비교 분석하여 *H.pylori* 감염 여부가 역류성 식도염에 대한 PPI 표준용량 치료에 어떠한 영향을 미치는 지에 대하여 알아보고자 하였으며, *H.pylori* 감염군에서 대조군보다 식도에서의 DeMeester score 의 감소 정도, 5 분 이상의 산역류 빈도의 감소 정도, total time of pH <4 의 감소 정도, percentage of time pH <4 감소 정도 등 산역류 빈도 및 최장 역류 시간의 감소 정도를 제외한 모든 역류 지표에서 개선 정도가 *H.pylori* 비감염군에서의 역류 지표 개선 정도보다 두드러지는 경향을 보임을 알 수 있었다. 특히 *H.pylori* 에 감염된 환자 모두에서 DeMeester score 및 percentage of time pH<4 가 정상 범위 내로 호전됨을 관찰할 수 있었고, 또한 5 분 이상의 산역류 회수는 모든 감염군에서 1 회도 발생하지 않아 *H.pylori* 감염군에서 비감염군보다 표준용량 PPI 치료가 LA class A 및 B 인 역류성 식도염 환자에서 증상 및 역류 지표 개선에 도움을 주리라 생각된다.

참고문헌

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastro-oesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976;21:953-956.
2. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;156:7-13.
3. Graham DY, Evans DG, Evans DJ Jr. *Campylobacter pylori*. The organism and its clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(Suppl1):S43-S48.
4. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
5. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers: a 12-month follow-up study. *Lancet* 1987;330:1109-1111.
6. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patient with reflux oesophagitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1989;10:465-469.
7. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998;3:188-194.
8. Werdmuller BF, Loffeld LJ. *Helicobacter* infection has no role

- in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:103.
9. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.
 10. Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989;64:526-530.
 11. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-1022.
 12. Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartmann-Moe H. *Helicobacter pylori* gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole. *Gut* 1997;41:740-747.
 13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EH.pyloriSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
 14. Hamada H, Haruma K, Mihara M. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-735.
 15. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E. Curing *Helicobacter*

- pylori infection in patient with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
16. Sacca N, De Medici A, Rodino S. Reflux oesophagitis: a complication of H. pylori eradication therapy? *Endoscopy* 1997;29:224.
 17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
 18. Ollyo JB, Lang F, Fonollet CH. Savary's new endoscopic grading of reflux oesophagitis: a simple, reproducible, logical, complete and useful classification [abstract]. *Gastroenterology* 1990;89:A100.
 19. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325-332.
 20. Verdu EF, Armstrong D, Fraser R, Viani F, Idstrom J, Lederberg C, Blum AL. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-543.
 21. Koop H, Kuly S, Flug M, Eissele R, Monnikes H, Rose K, Luhmann R, Schneider A, Fischer R, Arnold R. Intragastric pH and serum gastrin during administration of different doses of pantoprazole in healthy subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:915-918.

22. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mele MR, Santagada T, Ballabio M. Effect of pantoprazole on 24-h intragastric pH in duodenal ulcer (abstr). *Gastroenterology* 1996;110(suppl. 4):A251.
23. Logan RPH, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12–16.
24. Bercik P, Verdu EF, Armstrong D. Reflux esophagitis and *H. pylori*. *Gastroenterology* 1997;113:2020–2021.
25. Vicari JJ, Peek R, Falk G, Goldblim JR, Easley KA, Schnell J, Perez-Perez GI, Halter SA, Rice TW, Blaser MJ, Richter JE. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50–57.
26. Hatlebakk JG, Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:386–406.
27. Newton M, Bryan R, Burnham W R, Kamm M A. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis. and Barrett's Oesophagus. *Gut* 1997; 40: 9–13.
28. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, von Arnim U, Manes G, Malfertheiner P. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux esophagitis: a case controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:465–468.

29. Labenz J, Blum A L, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1997; 112: 1442–1447.
30. Malfertheiner P, Veldhuyzen van Zanten S, Dent J et al. Does cure of *Helicobacter pylori* induce heartburn? (Abstract) *Gastroenterol* 1998; 114: A212.
31. Befrits R, Sjostedt S, Odman B, Sorngard H, Lindberg G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2000; 5: 202–205.
32. Castell D O. Obesity and gastroesophageal reflux: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 625–626.
33. Mathus-Vliegen L M H, Tytgat G N J. Twenty-four pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 635–640.

Abstract

The effect of *Helicobacter pylori* infection in the PPI treatment to the patients with reflux esophagitis

Hyun Soo Chung

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Yong Chan Lee)

The correlation between reflux esophagitis and *H.pylori* infection is still unclear. The aim of this study is to compare the effectiveness of standard PPI treatment, not eradication in mild to moderate reflux esophagitis patients between *H.pylori* positive group and negative group. A randomized, controlled trial was carried out on 15 mild to moderate reflux esophagitis patients. All patients received esmoprazole 40mg for 4weeks and performed 24hour 2 channel pH-metry before and after treatment. All patients (8 men and 7 women, mean age 54.33 years) completed the study. After treatment, there was a significant change of all reflux parameter in each group and a significant improvement in DeMeester score ($p=0.044$), number of episodes > 5 minutes ($p=0.003$), total time of pH < 4 ($p=0.021$) and the percentage of total time pH < 4 ($p=0.029$) in the *H.pylori* positive group, compared with *H.pylori* negative group. In

conclusion, the effect of standard esomeprazole treatment in mild to moderate *H.pylori* positive reflux esophagitis patients was superior to *H.pylori* negative patients in this study.

Key Words : *Helicobacter pylori*, reflux esophagitis, 24hr pH-metry