

위 이형성의 내시경 치료 후의 헬리코박터 제균 치료의 필요성

정희윤, 김연지

연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 소화기내과

Significance of *Helicobacter pylori* Eradication Following Endoscopic Treatment of Gastric Dysplasia

Hui-Yun Jung, Yeon-Ji Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Korea

Received June 17, 2024, Revised July 1, 2024, Accepted July 2, 2024

Corresponding author: Yeon-Ji Kim, E-mail: kimyj@yuhs.ac, <https://orcid.org/0000-0001-9823-577X>

위선종(gastric adenoma) 혹은 위 이형성증(gastric dysplasia)은 “병리학적으로 위 상피 세포의 크기, 모양, 조직 변화의 비정상적인 발달 이상”이라고 정의되며, 이는 위암의 전 단계 병변으로 알려져 있다. Correa [1]의 가설에서는 헬리코박터 파일로리균(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)과 이외 다른 요인들에 의한 장기간의 점막 염증이 만성 위축성 위염, 장상피화생, 위 이형성증, 위 선암으로 이어지는 일련의 모델로 진행될 수 있다고 밝혔다. 따라서 *H. pylori*는 위암으로 진행되는 주요 원인이며, 제균 치료를 하는 것은 위암 예방에 효과적이라고 알려져 있다.

그러나 이미 위선종이나 위암이 발생하여 내시경 절제술로 치료한 이후 추가로 발생하는 위암, 즉 이시성 위암을 예방하는 데에 있어서도 *H. pylori* 제균 치료가 효과적인 것인가에 대해서는 여전히 결론을 내리기 어려웠다. 즉 *H. pylori* 제균 치료는 전반적인 위암 발생 위험을 낮출 수 있지만, 이미 중양성 변화를 동반할 정도의 만성적인 위 염증 상태가 심한 환자의 위암 발생 위험을 낮출 수 있는지는 명확하지 않다는 것이다. 이는 위선종 이상이 진단된 환자들은 이미 위의 조직학적 변화가 진행된 위축성 위염 및 장상피화생 환자이므로, *H. pylori* 제균 치료

를 시행하더라도 위 염증 상태를 호전시키기 어렵고 위암의 진행이 억제되지 않을지도 모른다는 “point of no return” 이론에 근거한다. 특히 위암이 발생하기 전 이형성 단계에서 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 위종양 발생에 미치는 영향에 대해서는 과거 연구들이 보고되어 왔으나, 위암 관련 연구들에 비해 상대적으로 근거가 미약하여 아직까지 확실한 결론은 나지 않은 상태이다. 과거 2000년 Saito 등[2]이 발표한 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료를 받은 위선종 환자 32명과 제균 치료를 받지 않은 위선종 환자 32명의 경과를 비교하였다. *H. pylori* 제균 치료를 받은 위선종 환자 중 위암으로 진행한 경우가 없었던 반면, 제균 치료를 받지 않은 환자 중 4명이 위암으로 진행하였다. 2015년에 Suzuki 등[3]은 *H. pylori* 감염이 있었던 위선종 환자 27명에 대해 제균 치료 후 평균 91.9개월간 추적 관찰을 실시했다. 이 연구에서 제균 치료 후 내시경 검사에서 위선종이 소실된 환자가 12명 있었고, 이 중 5명은 조직학적으로 위선종 소실이 확인되었다. 이러한 연구들은 *H. pylori* 제균 치료가 일부 환자에게 효과가 있음을 보여주는 근거가 될 수 있다.

반면 다른 연구들에서는 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 종양의 위험을 감소시키지 못하였다는 결과도 있었다. 총

901명의 위선종, 또는 조기 위암 환자를 대상으로 한 다 른 전향적 무작위 대조군 연구(randomized controlled trials)에서는 평균 3년간의 추적 관찰 기간 동안 양군 간의 이시성 위암의 발생률이 유의한 차이를 보이지 않았다 [4]. 2023년 발표된 국내 연구에서는 15년 동안 단일 센터에서 축적된 데이터를 사용하여 위선종 절제 후 이시 성 병변에 대한 *H. pylori* 제균 치료의 효과를 조사하였 다[5]. 동시 병변은 내시경하 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection)을 한 이외의 부위에서 수술 후 1년 이내에 새로 관찰된 병변이라고 정의하고, 잔여병변 과 동시병변을 제외한 내시경하 점막하박리술 이후의 이 시성 위 신생물을 비교한 분석에서 제균 그룹(3.7%)과 비 제균 그룹(4.3%)으로 나타났다. 위선종 절제 후 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 위 신생물의 발생에 영향을 미치지 않았다.

따라서 현재까지 국내외 권고안에서 위선종 치료 후 *H. pylori* 제균 치료에 대한 동일한 의견은 확립하지 못했 으며, 최신 Maastricht VI 보고서에서는 초기 위암 절제 후 *H. pylori* 제균 치료를 강력히 권고하지만, 위선종에 대한 권장 사항은 명확하게 권고하지 못하였다. 뿐만 아 니라, 2016년 보고된 2014년까지의 8개 무작위 대조군 연구를 분석한 메타분석 결과는 제균 치료에 따라 이시 성 위암 위험을 감소시키지 못했다[6]. 그러나 2020년 시 행한 위선종의 내시경 절제 후 이시성 재발 예방을 위한 2008년부터 2018년 *H. pylori* 치료 관련 발행 연구를 분 석한 5개 연구의 메타분석에서는 *H. pylori* 제균 치료 후 에 이시성 위암의 발생률은 제균되지 않은 군에서보다 낮 았다(odds ratio = 0.55, 95% confidence interval [CI] = 0.34–0.92, $p = 0.02$) [7]. 이러한 상충된 결과들은 과 거의 연구들이 주로 비교적 적은 수의 환자들을 대상으로 한 후향적 관찰 연구들로 이루어졌고 관찰기간 및 이질적 연구 집단의 차이로 기인한 것으로 추정된다.

최근 국내 연구진들이 국내 건강보험심사평가원(Health Insurance Review & Assessment, HIRA) 데이터베이 스의 장기 추적 데이터를 활용하여, 위 이형성을 보이는 위선종 환자에서 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균 치료 가 내시경 절제술 1년 이후에 새로 발생하는 위암(new-onset gastric cancer) 및 이시성 위종양(metachronous gastric neoplasm)의 발생 위험에 미치는 영향을 평가 하고자 하는 목적의 연구를 발표하였다[8]. 2010년부터 2020년까지 위 이형성증(International Classification

of Diseases [ICD]-10 code D131, D002)으로 진단 후 1년 이내 내시경 절제술(ICD-10 code QZ933, QX704, QX701, Q7652)을 받은 환자를 대상으로 한 후향적 코 호트 연구로써, 총 69,722명의 한국인 환자가 연구에 포 함되었으며 이 중 34,209명(49.5%)의 환자가 *H. pylori* 제균 치료를 받았다. 내시경 절제술 후 *H. pylori* 치료까 지의 간격 중앙값은 460일이었으며, 45.8%의 환자들은 시술 1년 내로 제균 치료를 시행하였다. 연구진들은 내시 경 절제술을 받은 지 1년 이후 새로운 위암과 이시성 위 종양의 발생 여부를 확인하였다. 관찰 기간(중앙값 5.6년) 동안 총 2,406명의 환자가 위암을 진단받았으며, 3,342 명의 환자가 이시성 위종양을 진단받았다. *H. pylori* 치 료군의 위암 발생률은 1,000인 년당 5.89명, 대조군은 6.20명이었으며, 이시성 위종양의 발생률은 1,000인 년 당 7.23명, 대조군은 9.20명이었다. 여러 변수들을 보정 한 이후에도 *H. pylori* 제균 치료는 위암의 위험도를 유의 하게 감소시켰고(adjusted hazard ratio [aHR] = 0.88, 95% CI = 0.80–0.96) 이시성 위종양의 위험도 역시 유의 하게 감소시켰다(aHR = 0.76, 95% CI = 0.70–0.82). 특 히, 내시경 절제술 치료 이후 3년 이상(aHR = 0.84, 95% CI = 0.75–0.94) 및 5년 이상(aHR = 0.80, 95% CI = 0.68–0.95)에서도 후기 발병 위암의 감소를 보여, *H. pylori* 치료의 장기적인 위암 예방에 대한 효과를 나타냈다. 즉, 제균 치료군에서 위암의 발병을 12%, 이시성 위종양 을 24% 감소시켰으며, 치료 5년 후의 위암의 발생도 20% 감소시켰다. 결론적으로 본 연구에서는 향후 위암 발생 위험이 높은 위 상피 내 종양 환자군들에서 내시경 절제 술 후 *H. pylori* 제균 치료의 효과를 확인하였다. 이러한 *H. pylori* 제균의 효과는 유전자 특이적인 방식으로 비정 상적인 DNA 메틸화를 감소시키고 이시성 재발로 이어지 는 경로를 차단하는 것으로 볼 수 있다. 또한 *H. pylori* 감 염은 형질 전환 성장 인자(transforming growth factor β 1)에 의한 상피-중간엽 전이(epithelial-mesenchymal transition)를 유도하여 위암 줄기세포(gastric cancer stem cell)의 발생에 기여하게 되는데, *H. pylori* 제균은 이러한 경로를 억제함으로써 위암의 발생을 억제하는 것 으로 볼 수 있다[9]. 이러한 이전 연구들의 이론적 배경들 은 *H. pylori*의 제균 치료 효과의 근거가 될 수 있을 것이 다.

또한, 상기 연구에서 다른 흥미로운 발견은 내시경 절제 술 후 *H. pylori*의 제균 치료 시점을 6개월 이내, 6–12개

월, 12-18개월, 18-24개월, 24개월 이상으로 나누었을 때, 18개월 이내에 *H. pylori* 제균 치료가 위암 위험 감소와 관련이 있다는 결과이다. 이는 과거 조기 위암 환자를 대상으로 시행한 연구에서 조기 위암의 치료 1년 이후 *H. pylori* 제균 치료를 하는 것보다 1년 이내 제균 치료를 하는 것이 이시성 위종양 발생 위험을 줄인다는 연구 결과와 일치되는 결과이며, *H. pylori* 치료 시기에 대한 근거에 대해서는 추후 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다 [10].

따라서 대규모 환자를 대상으로 한 이번 연구 결과를 토대로 볼 때, 위선종의 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균 치료는 위암과 이시성 위종양의 발생을 줄일 수 있을 것으로 보이며, 시간이 지나면서 유의한 효과가 더욱 두드러질 가능성이 높다. 이와 같은 *H. pylori*와 이시성 위종양, 위암 사이의 관계에 대한 여러 연구들을 토대로 2022년 5월부터는 국민건강보험 요양급여 항목 중 '위선종의 내시경 절제술 후의 상태'가 제균 치료 시 요양급여를 받을 수 있는 대상으로 변경되었다. 그러나 아직 진단 검사의 급여기준으로는 인정되지 않은 실정이다. 위 이형성증의 내시경 절제술 후의 감시 관리에 대해 보다 많은 연구들을 토대로 확립된 지침이 필요하며, 이러한 노력은 국내에서 특히 발병률이 높은 위암 예방에 있어 매우 중요할 것이다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Yeon-Ji Kim. Formal analysis: Hui-Yun Jung. Supervision: Yeon-Ji Kim. Validation: Hui-Yun Jung. Writing—original draft: Hui-Yun Jung, Yeon-Ji Kim. Writing—review & editing: Yeon-Ji Kim.

ORCID

Hui-Yun Jung, <https://orcid.org/0000-0001-8934-3429>

Yeon-Ji Kim, <https://orcid.org/0000-0001-9823-577X>

REFERENCES

- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
- Saito K, Arai K, Mori M, Kobayashi R, Ohki I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:27-32. <https://doi.org/10.1067/mge.2000.106112>
- Suzuki S, Gotoda T, Suzuki H, et al. Morphologic and histologic changes in gastric adenomas after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term prospective analysis. *Helicobacter* 2015;20:431-437. <https://doi.org/10.1111/hel.12218>
- Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:793-800.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.057>
- Noh CK, Lee E, Park B, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication treatment on metachronous gastric neoplasm prevention following endoscopic submucosal dissection for gastric adenoma. *J Clin Med* 2023;12:1512. <https://doi.org/10.3390/jcm12041512>
- Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166-175. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0462-7>
- Kim JH, Nam SY, Chun J, Youn YH, Park H. *Helicobacter pylori* eradication and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric adenoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Cancer Res* 2020;8:91-96.
- Yoo HW, Hong SJ, Kim SH. *Helicobacter pylori* treat-

- ment and gastric cancer risk after endoscopic resection of dysplasia: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2024;166:313-322.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.10.013>
9. Kim N. Chemoprevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication and its underlying mechanism. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1287-1295. <https://doi.org/10.1111/jgh.14646>
10. Kim HJ, Kim YJ, Seo SI, Shin WG, Park CH. Impact of the timing of Helicobacter pylori eradication on the risk of development of metachronous lesions after treatment of early gastric cancer: a population-based cohort study. *Gastrointest Endosc* 2020;92:613-622.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.05.029>