



헬리코박터 파일로리 제균 치료와 위암 예방

박찬혁

한양대학교 의과대학 내과학교실

Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Prevention

Chan Hyuk Park

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Since Warren and Marshall demonstrated *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) as a cause of gastritis in the early 1980s, *H. pylori* has been associated with various gastric diseases, including gastric ulcer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, gastric adenoma, gastric adenocarcinoma, and hyperplastic gastric polyps. *H. pylori* eradication therapy can treat some associated diseases, including low-grade gastric MALT lymphoma, and significantly reduce the risk of peptic ulcer recurrence or progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. In East Asia, where *H. pylori* and gastric cancer are prevalent, several studies have been conducted to prove whether the risk of gastric cancer development is reduced through *H. pylori* eradication therapy. Early studies failed to show the benefits of *H. pylori* eradication therapy in gastric cancer prevention. However, recent studies with extended follow-up periods have reported reduced risks of gastric cancer after treatment of *H. pylori* infection. *H. pylori* eradication therapy effectively prevents gastric cancer even in patients who were treated for early gastric cancer, and can be used in treating hyperplastic gastric polyps. Herein, we reviewed current evidence supporting the benefits of *H. pylori* eradication therapy to help clinicians understand its impact on gastric cancer prevention and hyperplastic polyp treatment. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2021;21:267-274**)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Prevention and control; Stomach neoplasms

서론

약 40년 전 Marshall 등¹이 헬리코박터 파일로리가 위염의 원인임을 밝힌 이래, 위궤양, 십이지장궤양, 위 말트림프종 등 다양한 위, 십이지장질환이 헬리코박터 파일로리와 연관이 있음이 알려졌다.^{2,3} 특히 여러 연구를 통해 헬리코박터 파일로리 감염이 위암 발생의 원인으로 밝혀지면서 세계보건기구 산하 International Agency for Research on Cancer에서 헬리코박터 파일로리를 제1군 발암물질로 규정하였다.⁴

헬리코박터 파일로리 감염이 위암을 유발할 수 있으므로, 헬리코박터 파일로리 감염을 치료함으로써 위암을 예방할 수 있을 것이라는 생각은 매우 그럴듯해 보인다. 그러나 성인에서 발견되는 헬리코박터 파일로리 감염은 대개 학동기 이전에 시작이 된 것으로 이미 수십 년 이상 만성 위염을 일으킨 상태이기 때문에,² 위축성 위염이나 장상피화생이 동반된 성인에서 제균 치

료를 통해 위암이 예방되는가에 대해서는 논란이 있었다.³ 또한, 위암의 호발 국가인 우리나라에서조차 위암의 발병률은 인구 10만 명당 연간 40명 정도로,⁴ 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 통해 얻을 수 있는 위암의 절대위험도 감소폭이 크지 않아 모든 헬리코박터 파일로리 감염자를 치료하고 있지 않다.^{2,5}

그러나 최근 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암의 예방에 도움이 된다는 여러 연구가 발표되고, 대규모 집단에서의 제균 치료(mass eradication) 성적에 관한 연구도 보고되는 등 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 이득에 관한 근거가 축적되고 있다.⁶⁻⁸ 이에 본고에서는 헬리코박터 파일로리 감염에 따른 위암 발생 과정에 대해 간단히 살펴보고, 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 통한 위암 예방에 관한 근거를 고찰해 보고자 한다. 또한, 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암의 예방뿐만 아니라 위 과증식성 용종 치료에 미치는 영향을 같이 살펴보고자 한다.

Received: August 27, 2021 Revised: September 15, 2021 Accepted: October 6, 2021

Corresponding author: Chan Hyuk Park

Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea

Tel: +82-31-560-2230, Fax: +82-31-553-7369, E-mail: yesable7@gmail.com

Copyright © 2021 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.

본 론

1. 위암

1) 헬리코박터 파일로리 감염과 위암 발생

헬리코박터 파일로리 감염은 주로 소아 때 발생하여 수십 년 혹은 일생 동안 지속된다.⁹ 연령별 헬리코박터 파일로리 항체 양성률에 관한 국내 다기관 연구에 따르면, 1998년에 10대 (16~19세) 항체 양성률이 46%, 20대 항체 양성률이 54%로 감염자의 대부분이 젊었을 때 감염이 되었음을 추정할 수 있다.¹⁰ 1998년 당시 16~29세였던 사람들이 30~40대가 되는 2011년에는 30~40대의 헬리코박터 파일로리 항체 양성률이 42~53%로 나타나, 10~20대 때 감염된 헬리코박터 파일로리 감염이 지속되고 있음을 추정해 볼 수 있다.¹⁰

헬리코박터 파일로리는 오랜 기간 만성 위염을 유발하고, 만성 위염은 위축성 위염과 장상피화생을 단계를 거쳐 위암까지 진행할 수 있다.¹¹ 위축성 위염과 장상피화생은 보통 위의 전정부에서 시작되는데, 체부 소만층을 거쳐 체부 대만층까지 범위가 확장될 수 있다.¹² 위축성 위염과 장상피화생이 진행되면 정상적인 위 벽세포가 파괴되고, 이에 따라 위산 분비가 줄어들며 위내 산도가 감소함으로써 헬리코박터 파일로리가 서식하기에 불리한 환경이 조성된다.¹³ 따라서, 위축성 위염과 장상피화생이 심한 환자에서는 헬리코박터 파일로리 감염이 저절로 소실되기도 한다. 그러나 헬리코박터 파일로리 감염이 저절로 없어진 환자의 경우는 이미 전암병변인 위축성 위염과 장상피화생이 매우 진행된 상태로, 위암의 발병 위험이 헬리코박터 파일로리 현성 감염자에 비해 오히려 높을 수 있다.¹⁴ 그러므로 헬리코박터 파일로리 감염으로 인한 위암 발병 위험을 낮추기 위해서는 헬리코박터 파일로리 감염에서 저절로 회복되기 전에 제균 치료를 통해 감염증을 치료하려는 노력이 필요하다.

2) 헬리코박터 파일로리 제균 치료와 위암의 일차 예방

2000년대 이후, 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 위암 발생 감소 효과를 분석한 여러 무작위 배정 연구가 발표되었다. 최초의 연구는 콜롬비아에서 진행된 Correa 등¹⁵의 연구로, 852명의 헬리코박터 파일로리 감염자를 대상으로 하였으며, 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암 발생에 미치는 영향이 상대위험도 1.42 (95% 신뢰구간, 0.24~8.48)로 위암 예방 효과를 보이지 못하였다. 그러나 이 연구는 헬리코박터 파일로리 외에 β-carotene과 ascorbic acid의 효과를 같이 평가한 다인자 설계(multifactorial design) 연구였고, 모든 대상자가 위축성 위염 혹은 장상피화생이 동반되어 있었다는 점, 주 연구목적이 위암 발생 예방 효과 확인이 아닌 위축성 위염 및 장상피화생의 호전 정도 평가로 위암 발생을 평가하기에는 추적 관찰 기간이

상대적으로 짧았다는 점 때문에 제균 치료의 위암 예방 효과를 평가하기에는 한계가 있다.

2004년 발표된 Wong 등³의 연구는 1,630명의 헬리코박터 파일로리 감염자를 헬리코박터 파일로리 제균 치료군과 위약 투약군으로 무작위 배정하여 7.5년 추적 관찰한 결과 위암이 제균 치료군에서는 7명, 위약군에서는 11명 발생하였고 양 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 전체 대상자 중 위축성 위염, 장상피화생, 위 이형성증 등 위암의 전구 병변이 없었던 만성 위염 환자가 약 60% 정도 있었는데, 전구 병변이 없었던 대상자에 대한 하위군 분석에서는 위암이 위약군에서 6명 발생한 반면 제균 치료군에서는 전혀 발생하지 않아 양 군 간 유의한 차이를 보였다. 그리고 위암의 전구 병변이 있었던 대상자에 대한 하위군 분석에서는 위암이 제균 치료군에서 7명, 위약군에서 5명 발생하여 양 군 간 차이를 보이지 않았다. 이 연구 결과로 미루어 볼 때, 위축성 위염 및 장상피화생이 발생하기 전 만성 위염 단계의 환자에게 시행하는 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위암 예방 효과가 있으나, 이미 위축성 위염 및 장상피화생이 발생한 경우에는 제균 치료의 위암 예방 효과가 확실치 않음을 알 수 있고, point-of-no-return 개념이 제균 치료의 위암 예방 효과에 적용될 수 있음을 시사한다.

2006년에 You 등¹⁶이 발표한 산둥 임상시험에서는 2,258명의 헬리코박터 파일로리 감염자를 대상으로 제균 치료군과 위약군으로 무작위 배정하였고, 위암의 전구 병변이 있었던 대상자는 64%로 Wong 등³의 연구보다 높았다. 약 9년 추적 관찰 하였을 때, 위약군에 비해 제균 치료군에서 위축성 위염이나 장상피화생의 중증도가 상대적으로 완화되는 결과를 보였다. 그러나 위암은 제균 치료군에서 17명, 위약군에서 27명 발생하였고, 제균 치료군에서 위암이 덜 발생하는 경향성은 있었으나 통계적 유의성은 보이지 않았다.¹⁶ 연구자들은 2012년에 총 14.7년으로 추적 관찰 기간을 연장하여 분석한 결과를 발표하였는데, 위암은 제균 치료군에서 34명, 위약군에서 52명 발생하여 제균 치료군에서 위암 발생 위험이 감소함을 확인하였다(오즈비 0.61 [95% 신뢰구간, 0.38~0.96]).¹⁷ 이는 2006년 You 등¹⁶의 발표 결과에서 확인되는 것과 같이, 헬리코박터 파일로리 제균 치료 시 위염의 중증도가 상대적으로 완화된 때문인 것으로 생각된다. 하지만 이 분석에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암 사망이나 전체 사망에 미치는 유의한 영향은 확인할 수 없었다(위험비[95% 신뢰구간: 위암사망, 0.65 [0.35~1.20]; 전체사망, 0.87 [0.64~1.19]). 이에 연구자들은 추적 관찰 기간을 22.3년까지 늘려 다시 분석하였는데, 이 때 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위암 발생을 유의하게 감소시켰고(오즈비 0.48 [95% 신뢰구간, 0.32~0.71]), 전체 사망에 영향은 없었으나(위험비 1.00 [95% 신뢰구간, 0.84~1.19]) 위

암 사망 위험이 낮아짐을 확인하였다(위험비 0.62 [95% 신뢰구간, 0.39~0.99]).¹⁸ 산동 임상시험의 추적 관찰 기간별 헬리코박터 파일로리 제균 치료 효과 차이는 위암 발생과 사망에 미치는 인자를 분석하고자 할 때 비교적 많은 수의 대상자와 긴 추적 관찰 기간이 필수적임을 시사한다.

국내에서는 위암 가족력이 있는 40~65세 성인을 대상으로 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 위암 예방 효과를 본 무작위 배정 연구가 2020년에 발표되었다.⁷ 총 1,676명을 9.2년 추적 관찰하였는데, 위암이 제균 치료군에서는 10명 위암군에서는 23명 발생하였고, 제균 치료 시 위암 발생 위험이 유의하게 감소하였다(위험비 0.45 [95% 신뢰구간, 0.21~0.94]). 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받았는지 여부가 아닌, 실제 헬리코박터 파일로리가 제균되었는지 여부에 따라 분석하였을 때는, 제균이 되지 않았을 때에 비해 제균이 되었을 때 위암 발생 위험이 73% 감소하는 것으로 확인되었다(위험비 0.27 [95% 신뢰구간, 0.10~0.70]).

최근 위암 발생에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 영향을 본 연구가 새로 발표됨에 따라 이에 대한 메타분석도 업데이트되어 발표되었다.² 이전에 시행되었던 메타분석은 2014년에 발표가 되었는데, 당시 건강인에 대한 메타분석 결과는 위암 발생에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 공동위험비가 0.66 (95% 신뢰구간, 0.46~0.95), 필요 치료 환자 수(number needed to treat)가 124였다.¹⁹ 반면, 2020년에 업데이트된 메타분석에서는 건강인에서 위암 발생에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 공동위험비는 0.54 (95% 신뢰구간, 0.40~0.72)였고, 필요 치료 환자 수(number need to treat)가 72였다.² 이는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받지 않은 환자에 비해 제균 치료를 받은 환자에서 위암 발생 위험이 46% 감소한다는 의미이며, 72명의 헬리코박터 파일로리 감염자에게 제균 치료를 시행하면, 그중 1명은 제균 치료로 인해 위암이 예방된다는 의미이다. 추적 관찰 기간을 연장한 산동 임상시험의 최근 결과와 국내 연구 결과가 새로 추가되면서 위암 예방에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과가 보다 분명해졌음을 알 수 있다.

대만에서는 2004년에 위암의 고위험 지역에 사는 사람들에게 대규모 집단 제균 치료 프로그램이 도입되었다.⁸ 마주(Matsu) 섬에 거주하는 30세 이상의 성인에 대해 2004년부터 정기적으로 헬리코박터 파일로리 감염 스크리닝 및 제균 치료를 시행하여 2018년까지 추적 관찰한 결과가 최근 발표되었는데, 제균 치료 프로그램 도입 이전에 64%에 달하던 헬리코박터 파일로리 감염률이 15%까지 감소하였으며, 제균 치료 후 헬리코박터 파일로리 재감염률은 1% 미만이었다.⁸ 제균 치료 프로그램 도입 이후의 위암 발생률과 사망률을 프로그램 도입 이전과 비교해

보았을 때, 위암 발생률은 53% 감소하였고, 위암 사망률은 유의한 수준은 아니었으나 감소하는 경향을 보였다. 그리고 헬리코박터 파일로리 제균 치료 프로그램 도입 이후에 식도암 및 대장암 발생률, 헬리코박터 파일로리 약제 내성률은 변화를 보이지 않았다. 대규모 집단에 대해 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 정책적으로 시행하는 것은 항생제 내성과 제균 치료에 따른 이상반응 가능성을 염두에 두어야 하겠으나, 대만의 코호트 연구 결과에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 따른 큰 문제점이 발견되지 않았고, 제균 치료 후 재감염률은 낮으며 인구집단 내 헬리코박터 파일로리 감염 유병률을 낮출 수 있음이 확인되었다.

일본에서는 2013년부터 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 적응증을 헬리코박터 연관 위염까지 확대하여, 헬리코박터 파일로리 감염 환자를 적극적으로 치료하고 있다.²⁰ 2001년부터 2012년까지는 일본에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료자 수가 대략 연간 65만 명으로 추정되는데, 2013년에는 약 138만 명으로 크게 증가하였다.²⁰ 헬리코박터 파일로리 유병률은 2000년에서 2013년 사이에 28%에서 22% 정도로 크게 변화가 없었는데, 2050년이 되면 헬리코박터 파일로리 유병률이 5%까지 감소할 것으로 추정하고 있다. 향후 수년 이내에 일본에서의 헬리코박터 파일로리 제균 치료 적응증 확대가 위암 발생에 미치는 영향이 나타날 것으로 예상되고 있다.²¹

3) 헬리코박터 파일로리: 언제 치료할 것인가?

헬리코박터 파일로리 감염은 학동기 이전에 발생하여 수십 년 이상 지속되기 때문에 언제 치료하는 것이 위암 발생 예방에 효과적인 것인가에 대한 의문이 남아있다. 소아에게 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행하는 경우 너무 이른 나이에 항생제에 노출된다는 점과 제균 치료 후 재감염 가능성이 문제가 될 수 있다. 반대로 노인에게 제균 치료를 시행하는 것은 위암 발생을 예방하는 데 있어 효과적이지 못할 염려가 있다.

2018년에 홍콩에서 Leung 등²²이 발표한 연구에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 환자를 40세 미만, 40~59세, 60세 이상으로 나누어, 일반 인구집단(헬리코박터 파일로리 감염자 및 미감염자 모두 포함)과 비교하여 위암의 표준화 발생비(standardized incidence ratio)를 분석하였다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 40세 미만 혹은 40~59세의 성인은 일반 인구집단과 비교하여 위암 발생률이 차이가 없었던 것에 반해, 60세 이상 성인에서는 18%의 발생 감소를 보였다(표준화 발생비 0.82 [95% 신뢰구간, 0.69~0.97]). 그러나 이 결과를 젊은 사람들보다 노인에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 위암 발생 예방 효과가 크다고 해석할 수는 없다. 위암의 호발 연령은 60대 이상인데, 40세 미만 혹은 40~59세군에 속하는 대부분의 사람들은 아직 위암의 호발 연령까지 추적 관찰된 상태가 아니기 때문이다. 오히려 이 결과는 60세 이상이라 하더

라도 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 통해 위암 예방이 가능하다고 해석하는 것이 타당하다. 이러한 점은 추적 관찰 기간에 따른 층화분석 결과로도 미루어 짐작할 수 있다. 추적 관찰 기간을 5년 미만, 5~9년, 10년 이상으로 나누었을 때, 5년 미만 혹은 5~9년 추적 관찰한 경우는 모든 연령군에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 유의한 효과를 확인할 수 없었음에 비해, 10년 이상 추적 관찰한 경우는 제균 치료 시 40~59세에서 68% 위암 발생 감소, 60세 이상에서 58% 위암 발생 감소 효과를 보였다. 만약 추적 관찰 기간이 충분히 늘어난다면 40세 미만에서도 위암 발생 감소 효과를 확인할 수 있으리라 생각된다. 또한, 이 연구는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 사람들의 위암 발생률을 제균 치료를 받지 않은 사람들의 위암 발생률과 비교한 것이 아니라, 헬리코박터 파일로리 감염자와 미감염자가 모두 포함되어 있는 일반 인구집단의 위암 발생률과 비교한 것이다. 만약, 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 사람을 제균 치료를 받지 않은 사람과 비교할 수 있었다면 제균 치료의 위암 발생 예방 효과는 더 크게 나타났으리라 예상된다.

헬리코박터 파일로리 제균 치료를 젊었을 때 시행받는 것이 위암 예방에 효과적일 수 있음을 보여준 대규모 코호트 연구가 최근 미국에서 발표되었다.²³ 헬리코박터 파일로리 감염이 진단된 371,813명의 환자를 대상으로 한 후향적 코호트 연구였는데, 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행받은 경우 그렇지 않았던 경우보다 위암 발생 위험이 76% 낮았다(부분 분포 위험비 [subdistribution hazard ratio] 0.24 [95% 신뢰구간, 0.15~0.41]). 그리고 헬리코박터 파일로리 감염이 진단된 나이가 5세 증가할수록 위암 발생 위험이 13%씩 증가하였다(부분 분포 위험비 1.13 [95% 신뢰구간, 1.11~1.15]). 이 결과는 헬리코박터 파일로리 감염을 치료하지 않을 경우 나이가 들어 감에 따라 위암 발생 위험이 증가함을 의미하고, 가급적 젊었을 때 제균 치료를 받는 것이 위암 예방 차원에서 이득이 있음을 시사한다.

헬리코박터 파일로리 감염을 일찍 치료할수록 위암 발생 위험을 보다 줄일 수 있으리라 생각하나, 제균 치료를 얼마나 일찍 치료하는 것이 좋을 것인가에 대해 답을 줄 만한 근거는 아직 부족하다. 다만, 앞서 밝힌 바와 같이 소아에게 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행할 경우 재감염의 우려도 있고 항생제에 일찍 노출됨에 따라 항생제 내성 등 여러 가지 문제를 야기할 가능성이 있음을 고려할 때, 적어도 청소년기는 지나 성인이 된 이후에 제균 치료를 시작하는 것이 좋지 않을까 생각한다.

4) 헬리코박터 파일로리 제균 치료와 이시성 위암의 예방

앞서 살펴본 바와 같이 건강인에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 위암 예방 효과는 여러 연구에서 확인되었다. 그러나 위암이 이미 발생하여 내시경 절제술로 치료한 환자가 시간이 지나 추가로 발생하는 위암, 즉 이시성 위암을 예방하는 데

있어서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 효과적일 것인가에 대해서는 의문이 있었다. 위암이 생길 정도로 위축성 위염과 장상피화생이 진행된 환자에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행하더라도 위 염증 상태를 호전시키기 어렵고 위암의 진행이 억제되지 않을 지도 모른다는 가정 때문이었다.

2008년에 일본에서 Fukase 등²⁴이 발표한, 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 이시성 위암 예방 효과를 평가한 무작위 배정 연구에서는 제균 치료를 시행받은 경우 이시성 위암 발생이 65% 감소하였다(오즈비 0.35 [95% 신뢰구간, 0.16~0.78]). 그러나 이 연구에서는 양 군 간 이시성 위암 발생 차이가 조기위암 치료 시점으로부터 1년 이내에 주로 나타났고, 그 이후로는 차이가 뚜렷하지 않았다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 위암 발생 예방 효과가 나타나는데 1년이라는 시간은 지나치게 짧기 때문에, 대부분의 다른 연구에서는 이시성 위암을 원발위암 치료 후 1년 이상 시간이 경과한 이후 발생하는 추가 위암으로 정의한다.^{6,25} 원발위암 치료 후 1년 이내에 발생하는 추가 위암은 원발위암 치료 당시에도 존재했을 가능성이 높기 때문에 동시성 위암으로 보는 것이 타당하고, Fukase 등²⁴의 연구에서 동시성 위암을 제외하면 양 군 간 이시성 위암의 발생 차이가 뚜렷하지 않다. 또한, 이 연구는 추적 관찰 기간이 3년으로 이시성 위암 발생 예방 효과를 확인하기에는 추적 관찰 기간이 짧았다. 국내에서 Choi 등²⁶이 2014년에 발표한 무작위 배정 연구에서는 위선종 혹은 조기위암의 내시경 절제 후 발생하는 이시성 위암 발생에 대해 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 영향을 분석하였는데, 3년 추적 관찰하였을 때, 제균 치료군과 비치료군 간에 통계적 유의성을 확인할 수 없었다.²⁶

그러나 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 따른 고등급 위선종 혹은 조기위암의 내시경 절제 후 이시성 위암 발생 위험에 대한 이중맹검 무작위 배정 연구가 2018년에 국내에서 새롭게 발표되었다.⁶ 이 연구에서는 대상자를 5.9년 추적 관찰하였는데, 위약군에 비해 제균 치료군에서 이시성 위암 발생이 50% 줄어드는 것을 확인하였다(위험비 0.50 [95% 신뢰구간, 0.26~0.94]). 앞서 소개한, 국내에서 Choi 등²⁵이 3년 추적 관찰하여 2014년에 발표한 연구를 6년으로 추적 관찰 기간을 늘려 분석한 연구도 2018년에 발표되었는데, 3년 추적 관찰 결과와는 달리 헬리코박터 파일로리 제균 치료 시 이시성 위암 발생이 유의하게 줄어드는 것이 확인되었다(위험비 0.50 [95% 신뢰구간, 0.28~0.88]).

국내에서 건강보험공단 코호트를 이용하여 분석한 후향적 연구에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이시성 위암 예방에 도움을 준다는 점이 확인되었다.²⁷ 이 연구에는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 조기위암 환자 19,767명이 포함되었는데, 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 조기위암 치료 후 1년

이후에 시행받은 경우에 비해 1년 이내에 시행받은 경우 이시성 위선종 혹은 위암 위험이 낮아졌다. 원발위암에 대해 내시경 절제술을 시행받은 환자에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 1년 이내에 받았을 때 이시성 위선종 혹은 위암 위험이 29% 낮았으며(위험비 0.71 [95% 신뢰구간, 0.60~0.85]), 원발 위암에 대해 부분 위절제술을 시행받은 환자에서는 50% 낮았다(위험비 0.50 [95% 신뢰구간, 0.28~0.90]). 이 연구는 조기위암 치료 직후 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 환자를 제균 치료 미시행 환자와 비교한 것이 아니라 조기위암 치료 후 1년 이상 경과하여 늦게 시행받은 환자와 비교한 결과이기 때문에, 조기위암 치료 직후 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행받은 환자를 제균 치료 미시행 환자와 비교한다면 제균 치료의 이시성 위암 예방 효과는 더 클 것으로 예상할 수 있다. 그리고 이 연구는 내시경 절제술뿐만 아니라 부분 위절제술을 받은 경우에도 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이시성 위암 발생 예방에 효과적임을 시사한다. 다만, 원발위암에 대해 부분 위절제술을 받은 환자는 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받지 않는 경우라 하더라도 이시성 위암의 발생의 절대 위험이 높지 않음을 고려할 때, 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 부분 위절제술보다는 내시경 절제술을 시행받는 환자에서 보다 우선적으로 고려하는 것이 타당하다.

이상의 결과들로 미루어 볼 때, 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 건강인뿐만 아니라 이미 위암이 발생한 환자에서도 새로운 위암을 예방하는 데 효과적임을 알 수 있다(Fig. 1).

5) 헬리코박터 파일로리 제균 치료와 point-of-no-return

헬리코박터 파일로리 제균 치료가 조기위암 환자에서 이시성 위암 발생 위험을 낮추는 것이 확인되면서, point-of-no-return 개념이 실재하는 것인가에 대한 의문이 있다. 2018년 Choi 등의 이중맹검 무작위 배정 연구에서는 조기위암의 내시

경절 제술 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료약 혹은 위약을 투약하고 3년이 지난 뒤 위축성 위염과 장상피화생 중증도를 조직학적으로 평가하였는데, 위약군에 비해 제균 치료군에서 위체부 소만층의 위축성 위염과 장상피화생 중증도가 호전되는 비율이 유의하게 높았음을 확인하였다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행받었다고 해서 모든 환자의 위축성 위염 및 장상피화생이 호전되는 것은 아니겠으나, 위축성 위염 및 장상피화생 자체가 비가역적인 변화는 아님을 의미한다.

다만, 중증 위축성 위염은 point-of-no-return을 의미할 수 있음을 보여주는 연구도 있다. Osaka Gut Forum 소속의 12개 기관에서 조기위암으로 내시경점막하박리술을 시행받은 환자를 후향적으로 조사해 보았는데, 내시경점막하박리술 시행 당시 위축성 위염이 경도 혹은 중등도였던 경우 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 의해 위암 발생 위험이 52% 감소하였던 것에 비해(위험비 0.48 [95% 신뢰구간, 0.23~0.98]), 위축성 위염이 중증이었던 경우에는 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암 발생에 영향을 주지 못하였다(위험비 0.83 [95% 신뢰구간, 0.48~1.49]).²⁸ 이 연구에서는 위축성 위염의 중증도를 조직학적으로 평가한 것이 아니라 Kimura-Takemoto 분류를 이용하여 내시경 육안 소견으로 평가하였다는 제한점이 있지만,²⁹ 중증의 위축성 위염은 위암 발생에 있어 point-of-no-return이 될 수도 있음을 제시했다는 면에서 의의가 있다.

2. 위선종

헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위선종이 위암으로 진행되는 것을 억제하는데 도움을 줄 수 있다. 2000년에 Saito 등³⁰은 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 위선종 환자 32명과 제균 치료를 받지 않은 위선종 환자 32명의 경과를 비교하였는

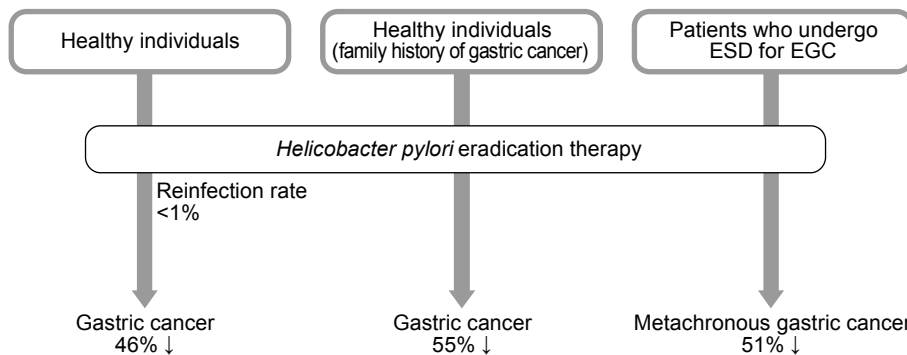


Fig. 1. Benefits of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy in gastric cancer prevention. *H. pylori* eradication therapy can reduce the risk of gastric cancer development by 46% in all healthy individuals,² 55% in healthy individuals with a family history of gastric cancer,⁷ and 51% in patients who undergo endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer.² The mass eradication program in Matsu, Taiwan demonstrated that the risk of *H. pylori* reinfection was <1%.⁸ ESD, endoscopic submucosal dissection; EGC, early gastric cancer.

데, 제균 치료를 받은 위선종 환자 중에는 2년 추적 관찰 기간 중 위암으로 진행한 경우가 없었던 반면, 제균 치료를 받지 않은 위선종 환자 중에는 총 4명에서 위선종이 장형(intestinal type) 위암으로 진행하였다(6개월 후 2명, 12개월 후 1명, 24개월 후 1명). 2015년에 Suzuki 등³¹이 발표한 전향적 관찰 연구에서는 헬리코박터 파일로리 감염이 있었던 위선종 환자 27명에 대해 제균 치료 후 평균 91.9개월간 추적 관찰을 하였는데, 내시경 검사에서 위선종이 소실된 환자가 12명 있었고, 이 중 5명에서는 조직학적으로 위선종이 소실되었음이 확인되었다. 내시경 검사에서 병변이 남아 있던 15명 중 9명에서는 병변이 위선종 상태에 머물러 있었으며, 나머지 6명에서는 위선종이 상피내암(vienna classification category 4b)으로 진행하였다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위선종의 악성화를 완전히 예방할 수는 없으나, 일부 환자에서는 효과가 있는 것으로 생각된다.

헬리코박터 파일로리 제균 치료는 이시성 위선종 예방에도 도움을 줄 수도 있다.³²⁻³⁴ 2013년에 Chon 등³²이 발표한 후향적 연구에서는 위선종에 대해 내시경 절제술을 받은 헬리코박터 파일로리 감염자 129명 중, 제균 치료에 성공한 85명과 제균 치료를 시행하지 않거나 실패한 44명을 비교한 결과, 제균 치료 성공이 이시성 위선종의 발생 위험을 85% 줄이는 것으로 확인되었다. 2015년에 Shin 등³³도 위선종에 대해 내시경 절제술을 받은 환자 중, 제균 치료 성공한 122명과 제균 치료를 시행하지 않거나 실패한 36명, 헬리코박터 파일로리 감염이 없었던 124명을 후향적으로 비교하였는데, 헬리코박터 파일로리 감염자에 비해 제균 치료 성공자의 경우 이시성 중앙위암 및 위선종 모두 포함 재발의 위험이 75% 감소함을 확인하였다. 그러나 2017년 Song 등³⁴이 위선종으로 내시경 절제술을 받은 521명을 후향적 분석한 연구에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이시성 중앙위암 및 위선종 모두 포함의 위험을 감소시키지 못하였다. 이상의 세 건의 연구는 모두 후향적 분석을 통한 연구이고, 이시성 위선종에 관한 무작위 배정 연구는 아직 발표된 바가 없다. 또한, 세 건의 후향적 연구 중 Song 등³⁴의 연구에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 이시성 중앙 발생 억제 효과가 확인되지 않아, 아직까지 이에 대해서는 확실한

결론을 내리기 어렵다. 하지만 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 정상인의 위암 발생 위험을 낮춘은 물론이고 조기위암 환자의 이시성 위암 발생 위험을 낮춘다는 점을 감안할 때, 이시성 위선종에 관한 연구도 대상자 수를 충분히 확보하여 추적 관찰 기간을 늘린다면, 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 이시성 위선종 발생 위험 효과도 확인할 수 있으리라 기대된다.

3. 과증식성 용종

헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위 과증식성 용종의 치료에도 도움을 줄 수 있다. 과증식성 용종에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과에 관한 연구는 위암에 대한 연구보다 수는 많지 않으나 일관된 결과를 보여주고 있다.³⁵⁻³⁸ 1997년 일본에서 발표된 증례보고에서는 0.8~2.6 cm 크기의 과증식성 용종 15개를 갖고 있던 53세 여자 환자에게 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행하였더니 1년 뒤 과증식성 용종이 모두 사라졌다.³⁵ 이후 일본에서 과증식성 용종 치료에 대해 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과를 분석한 무작위 배정 연구가 1998년에 발표되었는데, 제균 치료군 환자 17명 중 15명이 제균 치료가 성공하였고, 이 중 12명은 3~15개월 후 용종이 사라졌다.³⁶ 이에 반해, 제균 치료 미시행군 18명의 과증식성 용종은 1년 이후에도 모두 남아 있었다. 중국에서 시행된 무작위 배정 연구에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 22명 중 제균 치료 성공한 환자는 19명이었는데, 15명은 1~12개월 후 용종이 모두 사라졌다.³⁷ 반면 제균 치료 미시행군 21명은 1년 이후에도 용종이 모두 남아 있었다. 최근 국내에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 따른 과증식성 용종의 변화를 본 무작위 배정 연구가 발표되었는데, 제균 치료를 받은 17명은 평균 9.8개월 후 모든 용종이 사라진 반면, 제균 치료 미시행 환자 13명의 경우에 최대 2년까지 추적 관찰하였을 때 5명은 용종이 변화 없었고, 5명은 용종의 크기가 증가하였으며, 3명은 용종의 개수가 증가하였다.³⁸

또한, 헬리코박터 파일로리 감염은 과증식성 용종의 내시경 절제술 후 재발 위험을 높일 수 있다. 국내에서 시행된 후향적

Table 1. Impact of *H. pylori* Eradication Therapy on Gastric Neoplasm

Target disease	Impact of <i>H. pylori</i> eradication therapy
Gastric cancer	Risk reduction of gastric cancer development in healthy individuals ² Risk reduction of metachronous gastric cancer development ²
Gastric adenoma	Risk reduction of gastric cancer progression in patients with gastric adenoma ³⁰ Unclear risk reduction of metachronous gastric adenoma development (two retrospective studies showed a lower risk of metachronous gastric adenoma, ^{32,33} whereas the other retrospective study did not. ³⁴)
Hyperplastic polyp	Regression or disappearance of hyperplastic polyp ³⁶⁻³⁸

H. pylori, *Helicobacter pylori*.

연구에 따르면, 헬리코박터 파일로리 감염자는 미감염자에 비해 내시경 절제술 후 과증식성 용종의 재발률이 높았다(감염자 42.9%, 미감염자 18.9%, $P=0.031$).³⁹ 따라서 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행할 경우 과증식성 용종의 재발률을 낮출 것으로 기대된다. 같은 연구에서, 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 성공한 환자와 실패한 환자를 비교하였을 때, 대상 환자 수가 적어 통계적 유의성은 확인되지 않았으나 제균 치료 성공 시 과증식성 용종의 재발률이 낮아지는 경향을 보였다(제균 치료 실패시 42.9%, 제균 치료 성공시 21.7%, $P=0.269$).³⁹ 따라서 과증식성 용종을 내시경 절제술로 치료하는 경우라 하더라도, 헬리코박터 파일로리 감염이 확인되면 제균 치료 시행을 고려해 보아야 한다.

결 론

지금까지 살펴보았듯이 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위암을 예방하거나 과증식성 용종의 치료하는 데 도움을 줄 수 있다(Table 1). 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 건강인뿐만 아니라 조기위암으로 이미 치료받은 환자에도 위암 예방에 도움을 준다. 헬리코박터 파일로리 감염은 대개 학동기 이전에 감염되어 수십 년 이상 지속된다는 점을 감안하면, 성인이 된 이후 가급적 젊었을 때 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 검사하고 감염이 확인될 경우 치료를 받는 것이 위암 예방에 도움이 되리라 생각한다. 물론 중장년층과 이미 조기위암 혹은 위선종이 발생한 헬리코박터 파일로리 감염자에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료 시 위암 예방 효과가 있으므로, 항생제 투약이 어려운 상황이 아니라면 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 고려해 보는 것이 좋다. 또한 위 과증식성 용종이 있는 환자도 헬리코박터 파일로리 감염이 있다면 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 고려해 볼 수 있다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Chan Hyuk Park  <https://orcid.org/0000-0003-3824-3481>

REFERENCES

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
2. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2020;69:2113-2121.
3. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
4. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
5. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. *Gut Liver* 2021;15:168-195.
6. 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.
7. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med* 2020;382:427-436.
8. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut* 2021;70:243-250.
9. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut* 1993;34:1681-1682.
10. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
11. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19(Suppl 1):S37-S43.
12. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol* 2020;26:466-477.
13. Mizuno S, Miki I, Ishida T, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3132-3137.
14. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-143.
15. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-1888.
16. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
17. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:488-492.
18. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori*

- treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized-intervention trial. *BMJ* 2019;366:15016.
19. 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.
 20. Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, Kawakami K. Impact of health insurance coverage for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data. *BMJ Open* 2017;7:e015855.
 21. Uno Y. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication: a review from Japan. *Cancer Med* 2019;8:3992-4000.
 22. Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on incidence of gastric cancer in older individuals. *Gastroenterology* 2018;155:67-75.
 23. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: a large cohort study. *Gastroenterology* 2020;158:527-536.e7.
 24. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
 25. Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88:475-485.e2.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Kato M, Hayashi Y, Nishida T, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents secondary gastric cancer in patients with mild-to-moderate atrophic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36:2083-2090.
 29. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969;1:87-97.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Chon I, Choi C, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:307-312.
 33. Shin SH, Jung DH, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents metachronous gastric neoplasms after endoscopic resection of gastric dysplasia. *PLoS One* 2015;10:e0143257.
 34. Song JH, Yang SY, Lim JH, Choi JM, Kim SG. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the metachronous neoplasm after endoscopic resection for gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:27-32.
 35. Suzuki S, Ohkusa T, Shimoi K, Horiuchi T, Fujiki K, Takashimizu I. Disappearance of multiple hyperplastic polyps after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997;46: 566-568.
 36. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129: 712-715.
 37. Ji F, Wang ZW, Ning JW, Wang QY, Chen JY, Li YM. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1770-1773.
 38. Nam SY, Lee SW, Jeon SW, Kwon YH, Lee HS. *Helicobacter pylori* eradication regressed gastric hyperplastic polyp: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2020;65:3652-3659.
 39. Kang KH, Hwang SH, Kim D, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on recurrence of gastric hyperplastic polyp after endoscopic removal. *Korean J Gastroenterol* 2018;71:213-218.