소아의 *Helicobacter pylori* 감염

서울대학교 의과대학 소아과

서 정 기

Helicobacter pylori Infection in Children

Jeong Kee Seo, M.D.

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

서 론

Helicobacter pylori 균은 소화기분야에서 금세기 최대의 발견이라고 할 수 있다.

매년 전세계적으로 *H. pylori*에 관한 논문이 500편이상 발표되고 있으며, 현재 전 세계인구의 약 반이 *H. pylori* 균에 감염되어 있다고 추정되고 있는데 이러한 사실은 이 균의 임상적 중요성을 단적으로 말해 준다고 하겠다.

H. pylori(*Helicobacter pylori*) 균은 1983년에 호주의 병리학자 Warren과 그 당시 전공의였던 Marshall이 만성위염환자의 위점막 생검 조직에서 발견하여 알려지기 시작한 균으로[1] 처음에는 Campylobacter pyloridis라고 불리우다가 이 균이 높은 urease 효소를 갖고 있으며 flagella가 있고 RNA 배열이 Campylobacter와 달라 *Helicobacter pylori*라고 다시 명명된 균이다.

이 균의 발견으로 위염, 궤양, 위암에 대한 기존의 개념이 완전히 바뀌게 되었다. 과거에는 위염 따로 궤양 따로 위암 따로 생각되었으나 이제는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 위염, 소화성궤양, 일부 위암이 감염후 감염기간이 장기화되면서 발생하는 단일 질환군으로 인식되게 되었다.

특히 십이지장궤양은 *H. pylori* 균을 박멸하면 수 년간 추적관찰 중에도 재발이 없어 항생제로 치료 가능한 감염성질환이라는 개념으로 바뀌어 가고 있다.

이 균의 중요성을 인식하여 미국 NIH에서도 1994년 2월 7~9일에 *Helicobacter pylori*에 대한 Consensus Development Conference를 개최하여 십이지장궤양이나 위궤양 환자에게 반드시 균박멸 치료를 하도록 공식적으로 천명하게되어 궤양 치료에 역사적인 전환점을 마련하였다[2].

궤양은 박테리아가 일으키며 항생제로 치료할

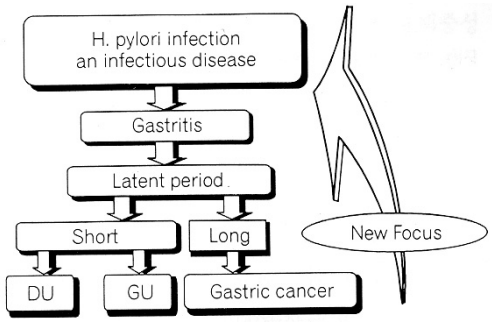

Fig. 1. *H. pylori* 감염이 위염을 일으키며 대부분은 무증상적으로 지낸다. 이중 10~20%는 궤양을 일으키며 극히 일부에서는 위암으로 발생한다. 이러한 진행은 위염이 장기간 계속되는 환자에서 환경, 유전등 다른 요인과 결합할 때 온다고 본다.

수 있다는 개념은 매우 새로운 것이며, 궤양뿐 아니라 이전까지 원인이 불명하였던 대부분의 위염과 위암도 이제는 *H. pylori* 감염에 의하여 단계적으로 발생하는 또 다른 임상유형으로 생각된다는 것이다.

역 학

H. pylori 유병율은 구미 선진국과 개발도상국간에 큰 차이를 보이고 있다(Fig. 2).

경제상태가 나쁠수록 유병율이 높다. 개발도상국에서의 감염 양상은 영유아기부터 조기에 감염이 시작되어 그 감염율이 수직 상승을 보이면서 가파르게 증가하는데 결국 10세 전후에서는 소아의 반 정도가 감염된다. 또 이런 지역에서는 20세를 넘으면 거의 80% 이상이 감염된다. 선진국은 10세 이전의 감염이 매우 적으며 성인 평균 감염율도 20세에 20%, 50세에 50% 정도이다. 우리 나라 성인에서의 유병율은 60~80% 정도로 매우 높아 개발도상국형이다[3].

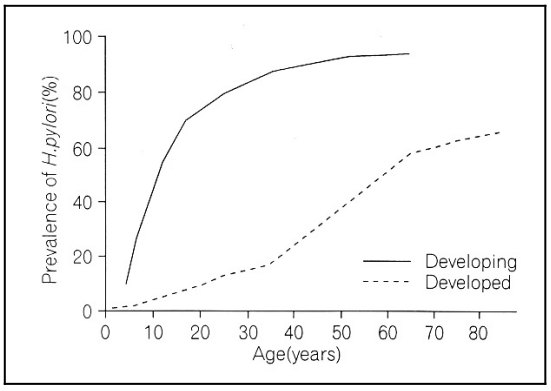

Fig. 2. *H. pylori* 유병율: 선진국형과 개발도상국형.

H. pylori 균은 한번 감염되면 자연히 없어지는 경우는 매우 드물다(1년에 1% 이내). 치료하지 않는 한 평생동안 만성감염의 상태를 지속하게 된다. 따라서 우리 나라 성인연령에서의 *H. pylori*의 유병율이 높은 것은 이들이 유년기를 보낼 당시 우리 나라의 위생상태가 나빴기 때문이다. 최근 IMF 지원을 받아야 하는 어려운 경제상태가 되었지만 과거 10 여년간 우리 나라가 비약적인 경제발전이 있어서 요즈음 자라는 우리 나라 어린이에서의 유병율은 낮다.

연자가 1993년에 우리 나라 소아에서의 유병율에 대하여 조사하여 본 바로는 초등학교, 중학교 학동기 연령에서 평균 항체양성율이 16.5% 였다(Table 1). 연령별로 보면 초등학교 1~2학년은 8%, 3~4학년 12%, 5~6학년 19%, 중학교 1~2학년 22%이며 중학교 3학년에서는 31%로 연령에 따라 증가하였다[4].

현재 우리 나라 소아에서의 감염 양상은 개발도상국과는 다르다[3~9]. 아직 선진국에 비해서는 유병율이 높은 편이다.

5세이하의 학동전기 어린이의 *H. pylori* 유병율은 최근 수년간의 우리 나라 위생상태개선을 반영한다고 볼 수 있는데 서울 지역 건강한 유아원 아

Table 1. The Prevalence of *H. pylori* IgG Antibody in Normal Healthy Male and Female Children

Age(Year)	Total	IgG(+)(%)	Male	IgG(+)(%)	Female	IgG(+)(%)
6-< 8	222	18(8.1)	111	9(8.1)	111	9(8.1)
8-<10	209	26(12.4)	95	8(8.4)	114	18(16.2)
10-<12	200	37(18.5)	100	16(16.0)	100	21(21.0)
12-<14	247	54(21.9)	102	26(25.4)	145	28(19.3)
14-<15	72	22(30.6)	56	16(28.5)	16	6(37.5)
Total	950	157(16.5)	464	74(15.9)	486	83(17.0)

동을 대상으로 조사한 바로는 2% 정도로 선진국에 가깝다[10].

H. pylori 감염이 어떻게 전파되는지 아직까지 잘 모르고 있다. 위생상태가 나쁘고 인구가 밀집된 주거환경이나 수용소 고아원 등에서 유병율이 높으며 *H. pylori* 환자의 가족에서 유병율이 높은 것으로 보아 사람에서 사람으로 전파될 것으로 생각된다. 전파양식은 대변에서 입으로 또는 입에서 입으로 전파되는 것으로 생각되고 있다[11].

대변에서의 균배양은 매우 어려우나 잠비아와 영국에서 성공 예가 보고된 바가 있어서 대변에서 입으로의 전파가 가능하다고 생각되고 있다. 실험지원자에게 균을 입으로 먹였을 때 내시경상 위염이 생기는 것을 확인한 바도 있다.

구강 내에서 배양은 안되었지만 PCR로 *H. pylori* DNA가 검출이 되므로 입에서 입으로의 전파 가능성이 있다. 위내시경으로의 전파가능성도 있다고 하며 내시경시술자는 감염위험이 높다고 한다.

H. pylori 감염과 위장관 질환

Helicobacter라는 균은 어떤 균인가? 미생물학적인 특성에 대하여 간략히 알아보기로 하자. *H. pylori* 균은 사람의 위점막에서만 사는 그람 음성균으로 S자 형의 나선형 세균(만곡성의 간균)이다. 중성 pH에서 잘 배양되며 위점막에서만 군락(colony)을 형성하고 자라는데 십이지장이나 식도에서 발견되는 경우에는 십이지장궤양시 위상피화생(gastric metaplasia)이 일어난 십이지장 점막부위에서나 식도가 위점막상피로 변화된 Barrett 식도에서만 발견된다.

이 균의 특징은 매우 강력한 urease를 가지고 있어서 암모니아 구름을 주위에 형성하여 알칼리환경으로 변화시키기 때문에 보통균은 살지 못하는 위점막의 강한 산성 환경 속에서 살아 남는다. 오랫동안 산소에 노출되거나 오래 배양하면 불리한 환경을 견디기 위하여 둥근 구형 모양으로 변하기도 한다. *H. pylori* 치료시 이런 상태로 있다가 일부가 다시 재발하게 될 수도 있다고 생각되고 있다.

*H. pylori*는 주로 위상피를 덮고 있는 점액층에 거주하는데 편모(flagella)가 있어서 점액층에서도 운동성이 활발한 것이 특징이다. *H. pylori* 균은 주로 점액층을 떠다니거나 장상피세포의 세포간 결합부위에 위치하는 균으로 장점막을 침범 못하는 균(non invasive organism)이다. 이 균이 고유층(lamina propria)에 염증반응을 유발하지만 고유층에서 균이 발견되지는 않는다.

이 균이 체내에서 군락을 형성하고 점막손상을 주는 기전은 아직 명백히 밝혀지지 않았다. *H. pylori* 균의 뇨소분해작용으로 생긴 암모니아는 위점막에 손상을 준다고 하며 점막손상의 다른 요인으로 산소 라디칼, cytotoxin, cytokine과도 관계가 있다고 한다.

1. *H. pylori*와 위염

*H. pylori*는 감염환자의 95%에서 전정부에 군락을 형성하며, 진행하면 위체부에서도 균을 관찰할 수 있다. 그러나 *H. pylori* 위염이 있어도 대부분의 감염자는 무증상이다.

H. pylori 균이 위점막의 상피세포에 붙어서 군락을 형성하면 먼저 급성염증반응이 일어나게 되는데 그 결과 상피세포가 손상된다[12]. 균으로부터 chemotaxin이 유리되고 상피세포에서는 interleukin-8이 생산되어 다핵중성구의 활성화가 일어난다. 이러한 반응에 pro-inflammatory cytokines, interleukin-1, TNF-α 등 다른 체내인자들이 가세되어 다핵중성구는 단백분해효소와 활성화 유리산소기를 생산하게 되며 상피세포손상이 발생한다. 이러한 염증반응은 2주정도 계속되는데 그후 염증세포가 단핵구와 임파구로 바뀌면서 주로 위전정부에 만성위염의 조직소견을 보이게 된다.

만성위염에서 다핵중성구 침윤을 함께 보일 때 만성활동성 위염이라고 말하는 데, 만성 염증소견과 급성염증소견이 함께 공존하는 이러한 만성 활동성위염이 *H. pylori* 위염의 특징이다[13]. 예전에는 원인을 몰랐던 이러한 만성활동성위염의 80~90%가 *H. pylori*에 의한다고 알려지고 있다.

어린이 *H. pylori* 위염은 내시경상 특징적인 소

견을 보이기도 한다.

성인과는 달리 소아연령에서는 결절성 위염(nodular gastritis)이 *H. pylori* 위염의 주요 내시경 소견이다[5]. 연자의 경험으로는 *H. pylori* 위염을 가진 환아의 약 60%가 육안적 내시경 소견상 전정부에 결절성 위염을 보였다. 또한 결절성 위염을 보이는 환아는 거의 예외 없이 *H. pylori*가 검출된다. 이와 같은 결절성 위염의 조직소견을 보면 만성염증세포 침윤과 함께 lymphoid follicle이 있는 것을 볼 수 있다. 정상적으로는 위의 유문부에는 림프조직이 없으나 *Helicobacter* 균에 의하여 자극 받아 lymphoid follicle이 생긴 것이다. 위에 생기는 B cell 림프종인 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종은 *H. pylori*와 관계가 있다고 하는데 이것도 *H. pylori*가 림프조직의 증식을 자극하기 때문이라고 추측된다.

2. *H. pylori*와 소화성 궤양

*H. pylori*균이 십이지장 궤양 환자에서는 약 90% 이상에서 위궤양 환자에서는 약 70%에서 발견된다. 십이지장궤양 환자에서는 NSAID나 Zollinger-Ellison 증후군이 아니면 거의 100%에서 감염되어 있다. 위궤양에서는 비스테로이드성소염제 NSAID에 의한 궤양발생이 십이지장궤양보다 상대적으로 많아서 균 검출율이 떨어지지만 NSAID 또는 담즙역류에 의한 원인을 제외하면 대부분의 위궤양도 *H. pylori*와 관계가 있다고 생각된다.

우리가 과거에 배울 때에는 궤양의 주범은 위산과다라고 배웠다. 그러나 *Helicobacter pylori*라는 균이 알려진 후로는 궤양의 가장 중요한 원인은 *H. pylori*이며 위산과다도 균감염의 결과라는 것이다. 과거에는 산이 없으면 궤양이 없다(No acid, No ulcer)고 하여 제산제 또는 위산억제제로 치료하는 개념이었으나 최근에는 *H. pylori* 균이 없으면 궤양도 없다(No *H. pylori*-No ulcer)는 정도로 *H. pylori*의 중요성이 강조되고 있다. 균이 발견되는 궤양은 Peptic ulcer라는 용어보다는 acid-pylori disease가 더 적절하다고도 주장된다.

과거 십이지장궤양 치료에서의 문제점은 제산제로 6~8주 치료하여 완치되어도 1년내에 60%의 환자가 다시 재발한다는 것이다. 그러나 궤양환자에서 *H. pylori* 균을 박멸하면 재발율이 현저히 낮아진다.

연자의 어린이 병원에서의 십이지장 궤양치료 성적을 보면 제산제, H_2 blocker, PPI(proton pump inhibitor)등 산을 억제하는 치료만을 하였을 때는 1년내 재발율이 65%나 되었는데 *Helicobacter* 박멸치료를 같이 하였더니 재발율이 4%로 현저히 줄어들었다[14].

H. pylori 감염에 의한 십이지장 궤양발생의 기전은 아직까지 확실히 밝혀지지 않고 있다.

H. pylori 균이 발견되기 이전부터 십이지장 궤양은 산분비의 과다로 발생한다고 알려져 왔다. 십이지장 궤양환자는 정상인에 비해 벽세포(parietal cell)가 더 많다. 또한 이 환자들은 위가 공복이거나 산성이 강할 때에도 산분비를 억제 못한다. 이러한 소견과 gastrin 분비의 증가는 위점막에 있는 억제성 펩타이드인 somatostatin의 부족 때문으로 설명되어 왔다. *H. pylori* 균의 발견후 somatostatin의 부족이나 산분비억제가 되지 못하는 원인은 이 균의 감염에 의한 것으로 설명이 가능하게 되었다. *H. pylori*에 의해 전정부에 염증이 생기면 somatostatin을 분비하는 D세포가 감소하여 somatostatin의 분비가 감소하게 된다. somatostatin은 gastrin생산을 억제하는 펩타이드이어서 somatostatin의 분비가 감소되면 G세포에서의 Gastrin의 분비가 증가되고 따라서 위산의 분비가 증가하게 된다는 것이다[15]. *H. pylori*에 의하여 gastrin이 증가하고 따라서 위산분비가 증가하면 많은량의 산이 십이지장으로 넘어가게 되고 십이지장점막은 이를 견디기 위하여 위상피화생(gastric metaplasia)이 발생하게 된다. *Helicobacter*는 위점막에서만 살 수 있으며 정상 십이지장 점막에서는 못 사는데 위상피화생이 되면 *Helicobacter*가 살 수 있게 되며 따라서 균에 의한 점막손상과 강한 위산에 의하여 십이지장염이 오고 십이지장 궤양으로 발전하게 된다고 생각되고 있다. 균에 의한 점막손상은 군락으로 야기되는 체내의 염증성 반응뿐 아니라 균

이 자체적으로 생산하는 물질인 urease, protease, lipase, phospholipase, cytotoxin, chemotactic factor, acid inhibitory protein 등에 의한다.

*Helicobacter*에 감염되면 만성위염은 거의 모든 사람에서 발생한다. 만성위염이 수년 또는 십수년 지나면 이중 일부환자는 궤양(대략 6명중 1명)이 되기도 하고 또 어떤 환자는 위암이나 MALT 림프종이 생길 수 있다고 생각되고 있다. 그런데 만성위염과는 달리 왜 어떤 특정환자에서만 궤양이나 위암이 발생하는 것일까? 아직까지 이런 위장관 질환 발생을 결정하는 인자는 밝혀지지는 않았다.

virulence가 강한 균에 감염되면 궤양이나 위암이 잘 발생하지 않을까 생각되기도 한다[16]. 서구인의 조사에서는 단순한 만성위염환자에서 보다 궤양이나 위암환자에서 CagA VagA 등 cytotoxin을 보유한 균주가 훨씬 많이 발견되었다고 한다.

그러나 우리 나라에서와 같이 CagA VagA 등 cytotoxin을 가지고 있는 *H. pylori* 유병율이 높은 몇몇 지역의 조사에서는 이러한 사실이 증명되지 못하였다.

십이지장궤양을 보면 남자에 많고 가족력이 있는 것으로 보아 *H. pylori* 감염 외에 숙주의 유전적 요소가 관여하리라는 것을 짐작할 수 있다[16]. 십이지장궤양은 위산과다와 관계가 있고 위암은 위산분비감소와 관계가 있다. 그래서 예로부터 십이지장궤양환자는 위암이 잘 발생하지 않는다고 알려져 왔다. 유전적으로 위산분비가 심한 사람이 *H. pylori* 감염에 걸리면 궤양에 잘 걸리게된다. 또 흡연이나 스트레스 등 위산분비가 촉진되는 환경적 요인이 겹치면 궤양이 오기 쉽다.

영양상태도 위산분비와 관계가 있다. 예를 들어 영양상태가 좋은 환경에서 *H. pylori* 환자가 유전적으로 parietal cell mass가 많거나 기능이 왕성하면 십이지장 궤양이 오기 쉽다는 것이다.

3. *H. pylori*와 위암 및 림프종

전세계적으로 위암 발생율이 높은 지역은 *H. pylori* 감염율이 매우 높다. 실제로 위의 체부와 전정부에 생기는 Adenocarcinoma 환자의 60～100%가 진단시 *H. pylori* 감염이 있다고 보고되었다. 최근 *H. pylori* 균과 위암과의 관계에 대한 많은 논문들이 발표됨에 따라 WHO와 국제암연구소 등에서는 이미 *H. pylori*를 명백한 발암인자로서 규정하였다[17].

H. pylori 위염이 오래 진행하면 후에 만성위축성 위염이 되고 점차 진행하면 intestinal metaplasia 및 dysplasia로 되면서 이것이 위암으로 된다고 추정되는데 후진국에선 소아에서 조기에 *H. pylori* 감염이 오므로 위험성이 더욱 크다고 하겠다.

H. pylori 감염이 위암을 일으키는 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 균자체가 직접 상피세포 DNA손상을 일으키거나 돌연변이원으로 작용하지는 않는다고 생각된다[18]. *H. pylori* 감염에 의한 염증으로 단핵세포, 거핵세포활성화, cytokine 발현, 위산감소, 산소라디칼발생, 위액내 비타민 C 감소 등이 초래되어 DNA 손상이 쉽게 오면 암발생이 가능할 것으로 보고 있다. 이외에도 유전적인 인자, 어린 소아기의 조기감염, 특별한 cytotoxin을 내는 균주등이 주요한 역할을 하리라고 생각되며 이 방면에 향후 많은 연구가 필요하다.

H. pylori 박멸이 위암을 줄일 수 있는지에 대하여 관심이 집중되고 있는데 경제, 위생상태를 좋게 하고 항생제 등으로 균을 박멸하고 백신을 개발하여 *H. pylori* 감염을 차단시키면 위암발생을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되나 이에 대한 연구는 향후에 그 결과가 밝혀질 것이다.

*H. pylori*가 grade I Carcinogen으로 분류되었지만 아직 추구해야 할 문제가 많다. 위암은 남자에 많으나 *H. pylori*는 남녀의 차이가 없는 점, 또 드물지만 *H. pylori* 감염율이 높은데 위암발생은 낮은 지역도 있다는 점등으로 볼 때 *H. pylori* 이외에 위암을 일으키는 다른 인자도 함께 관여할 것으로 생각된다.

위암 외에 위에 생기는 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma도 *H. pylori* 감염과 관계가 있다. 장기간 *H. pylori*에 의한 염증으로 림프조직이 악성화되는 것으로 여겨진다. 최근의 보고에 의하면 정도가 약한 MALT Lymphoma는 초기에

H. pylori 균 박멸 치료를 하면 거의 80%의 환자에서 종양소멸을 유도할 수 있다고 한다[19].

H. pylori 감염의 진단 방법

내시경을 이용한 진단방법이 표준적인 방법이라 할 수 있다. 이에는 내시경으로 위의 전정부에서 떼어낸 생검조직을 배양하거나, 특수염색을 하여 현미경으로 균을 관찰하거나, urease를 이용한 검사방법이 있다. 감염성질환의 진단에서는 균배양이 일반적으로 가장 중요시 여겨져 왔지만 *H. pylori*의 경우에는 가장 예민도가 떨어지는 방법이다(예민도가 60~80% 이내). 균을 직접 현미경으로 보기 위하여 흔히 쓰는 염색에는 Warthin-Starry나 Giemsa 염색법이 있다. Warthin-Starry 은염색을 하면 균이 노란 바탕에 까맣게 선명하게 잘 보인다. 그러나 염색방법이 번거로워 염색이 손쉬운 Giemsa 염색법을 사용하기도 하는 데 검사자가 숙련되면 진단율에 차이가 없다. 이러한 특수염색법은 urease검사와는 달리 직접 눈으로 관찰하는 검사방법(direct test)이라는 장점이 있어 *H. pylori* 진단의 "gold standard method"라고도 한다.

CLO test는 rapid urease test로서 생검조직을 urea에 넣으면 균의 urease에 의하여 pH가 변해 빨갛게 양성소견을 보인다. 예민도와 특이도가 매우 높고 내시경을 하면서 그 자리에서 간편하게 결과를 알 수 있어서 "endoscopic method of choice"로 불리우기도 한다.

위장관 내시경검사 없이 *H. pylori*의 감염 여부를 진단할 수 있는 비침습적 방법으로는 혈청학적 검사와 UBT(urea breath test)가 대표적이다. 최근에는 진단의 정확도는 떨어지나 손쉽게 타액에서 항체를 검사하는 방법도 개발되어 시판되고 있다.

그외 PCR검사도 있는데 주로 실험목적으로 이용된다.

UBT(urea breath test)는 가장 좋은 비침습적 진단 방법으로 예민도와 특이도가 95% 정도로 매우 높다. 그러나 장비가 매우 비싼 것이 문제이다.

^{13}C urea breath test의 검사방법은 동위원소가 부착된 urea를 먹이면 위안에서 균에 의하여 $^{13}CO_2$가 유리되고 이것이 혈류로 흡수되어 폐로 가서 호흡으로 배출되는 데 이를 측정하게 된다(Fig. 3).

^{13}C 대신 ^{14}C을 사용할 수도 있으나 ^{14}C은 방사성 동위원소이므로 소아와 임신부에선 사용하지 않는다.

혈청학적 검사는 *H. pylori*에 대한 항체를 측정하는 것인데 *H. pylori*에 특이한 IgG, IgM, IgA 항체를 측정할 수 있다. 이중 IgG가 가장 정확하며 일부 환자에서는 항체 양성이라도 현재 감염이 없는 과거 감염일 수도 있으나 대부분은 현재 만성적인 감염을 의미한다고 하겠다. 양자의 감별은 추적검사로 가능하다. ELISA를 이용한 상업용 혈청검사 키트가 많이 나와 있는데 성인에 표준화된 양성판정 기준치(cutoff value)가 소아에선 높은 편이긴 하나 *H. pylori* specific IgG 항체검사는 예민도와 특이도가 거의 90%를 넘는다. 그러나 IgG 항체에

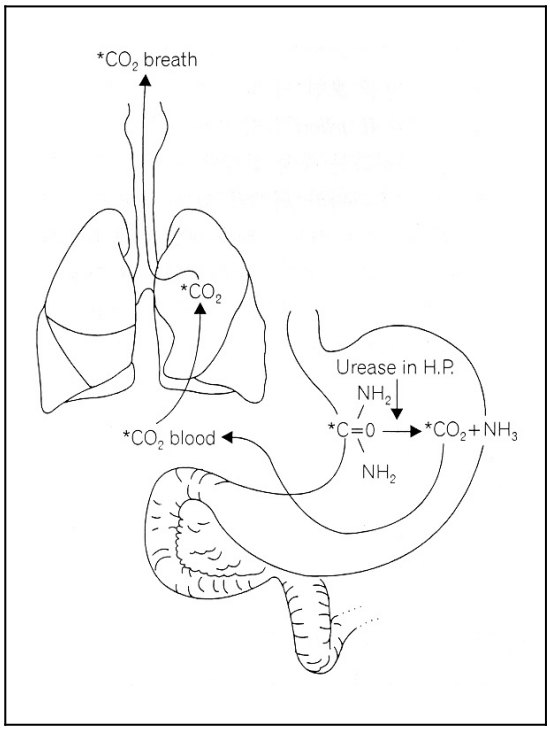

Fig. 3. ^{13}C urea breath test 동위원소가 부착된 urea를 먹이면 균에 의하여 $^{13}CO_2$가 유리된 것이 혈류로 흡수되어 폐로 배출시 호흡에서 이를 측정하게 된다.

비해 IgM이나 IgA 항체검사법은 진단의 정확도가 많이 떨어진다. 혈청검사는 내시경 없이 정확한 진단을 할 수 있는 좋은 검사방법이나 치료후 1~2년이 지나도 항체가 남아 있는 경우가 적지 않아 *H. pylori* 박멸 여부를 확인하는 검사로는 쓰이지 않는다.

연자의 조사에 의하면 내시경을 시행한 310명의 환아에서 *H. pylori* IgG 혈청 항체검사방법을 내시경에 의한 진단방법과 비교한 결과, IgG 혈청 항체검사방법은 예민도가 95%, 특이도가 92%로 진단의 정확도가 매우 높았다. 균배양, urease 검사, Giemsa 특수염색 방법은 성인에서와 마찬가지로 균배양의 경우(예민도 70% 정도)를 제외하고는 예민도와 특이도가 모두 90~100% 정도로 매우 높았다[6].

H. pylori 감염의 치료

H. pylori 감염환자의 대책, 다시 말하면 치료대상을 누구로 잡아야 할지 또 치료 전에 누구에게 진단 검사를 해 보아야할지 또는 어떤 치료약제를 얼마동안 어떻게 써야할지에 대하여 아직까지 확실히 정해진 바가 없다. 이런 문제를 해결하기 위하여 1994년에 최초로 NIH Consensus Development Conference가 개최된 바 있으며[2], 2년후 유럽의 *H. pylori* study group 에서도 네덜란드의 Maastricht Consensus Meeting을 하였고[20] 1997년에는 다시 미국에서 DHI Update Conference를 열어 NIH Conference를 개정하였다[21]. 우리 나라에서도 올해(1998년) 지난 2월에 Consensus Development Conference를 열어 한국형 치료지침을 정하였다.

누구를 치료대상으로 할 것인가?

모든 위궤양 또는 십이지장궤양환자는 *H. pylori* 감염을 치료받아야 한다는 데는 이의가 없다. 하지만 궤양이 없는 무증상의 *H. pylori* 감염자도 궤양이 생길 것에 대비해서 또는 후에 위암이 생길 가능성에 대한 대책으로 치료를 받아야 할 것인가 하는 문제가 있다. 현재로선 무증상적인 감염자는 치료할 필요가 없다고 생각되고 있다. 현재 백신 개발이 진행 중에 있는데 동물실험에서 백신을 투여하면 감염을 예방할 뿐아니라 *H. pylori* 감염에 대한 치료효과가 있다고 하므로 무증상적인 감염자의 치료에도 백신이 좋은 해결책이 될 것으로 기대되고 있다.

정도가 심하지 않은 악성 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종에서는 *H. pylori* 박멸을 하여야 할 것이다.

가족 중에 위암이 있는 경우에는 *H. pylori* 치료를 받는 것이 권장되기도 하나(유럽 치료지침) 우리나라에서는 아직 권장되고 있지 않다.

성인에서 기능성 소화불량인 NUD와 소아의 만성복통증인 RAP에서 Helicobacter를 치료하여야 할지는 아직까지 확정되어 있지 않은 상태이다. 유럽 *H. pylori* 연구회에서 정한 치료지침(Maastricht Guideline)을 보면 궤양, MALT-lymphoma, 조기위암 절제후와 내시경상 또는 조직검사상 심한 위염이 있는 경우에는 *H. pylori* 균박멸을 하여야 한다고 하였으며 98년도 우리 나라 지침에서는 위염을 제외시킨 앞의 3가지를 적응증으로 잡았다.

유럽의 치료지침에서는 이외에도 nonulcer dyspepsis(NUD), 위암의 가족력이 있는 경우 등 기타 여러 경우에서도 균박멸을 권장하였으나 1998년 우리 나라 지침에서는 아직까지 권장되지 않은 상태이다.

RAP(recurrent abdominal pain)가 있는 환아가 균이 있으면 치료하여야 하는지에 대하여는 아직까지 확정된 지침이 없다. RAP와 *H. pylori*와의 연관성에 대하여는 연구결과가 현재 서로 대립되어 있는 상태이다[22~25].

*H. pylori*의 빈도를 비교하여 보면 미국, 멕시코, 덴마크, 폴란드아동의 조사에서는 정상아동에서보다 RAP 환아에서 매우 높았다고 보고하였다.

우리 나라에서도 연자가 92년도에 한국아동에 대해 보고한 바로는 *H. pylori*의 빈도가 정상아동에서는 15%인데 반하여 RAP 환아에서는 27%로 매우 높았다[5](Table 2). 그러나 병원에 복통외에 다른 이유로 내원하여 내시경을 받은 환자에서도 건강한 정상아동의 빈도보다 높았으므로 이 균이

Table 2. Age and *H. pylori* Positive Rate in 159 Children with RAP(서울대 어린이병원, 1992)

Age	No. of Patients	*H. pylori* Positive Patients(%)
< 6	27	3(11.1%)
7-9	45	11(24.4%)
10-12	52	14(26.9%)
13-15	35	15(42.8%)
Total	159	43(27%)

RAP의 한 원인이 될 수 있는지에 대하여 면밀한 조사를 진행 중에 있다.

또한 흥미로운 것은 연자의 경우 *H. pylori* 감염이 동반된 반복성 복통환아에 대하여 항생제 치료로 균을 박멸하였을 때 환아의 약 80%에서 치료종료시 복통이 소실되는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 소견은 외국에서도 Heldenberg, Gormally 등에 의하여 보고된 바 있다[25,26].

그러나, RAP와 *H. pylori* 사이에 *H. pylori* 빈도의 차이가 없다는 연구보고도 적지 않다. 따라서 RAP 환자에서 *H. pylori* 감염이 있는 경우 치료를 하는 것이 도움이 될지는 아직 결론을 내기 어려운 상태로 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요하리라고 생각된다. 연자는 만성복통으로 내원한 환아에 대하여 *H. pylori*가 있는 경우 무증상적인 경우가 아니므로 복통의 소실을 위하여 균 박멸 치료를 권장하고 있는 편이다.

그러면 *H. pylori* 박멸을 위하여 어떤 약제를 어떻게 선택할 것인가?

가장 최근까지 알려진 효과적인 약제를 소개한다면 bismuth 제제를 주축으로 한 소위 고전적 삼중요법(classical triple therapy) 2주 치료와 PPI 즉 omeprazol 등 proton pump inhibitor를 주축으로 한 삼중요법(triple therapy)이 대표적인 치료법이라고 할 수 있다. 고전적 삼중요법이란 데놀 등 bismuth 제제와 metronidazole 그리고 항생제(amoxicillin이나 tetracyclin)를 2주간 사용하는 치료법인데 박멸율이 70~90%에 달한다고 보고되고 있다. 예전에는 데놀을 4주, 다른 두 가지 약제를 2주간 사용하였으나 2주 단기 치료와 효과에서 차이가 없어서 2주로 줄었다. 부작용으로는 구역, 구토, 복통, 설사, metallic taste 등이 있는데 과거 4주 치료에서 2주 단기치료로 바뀌면서 부작용이 줄었다. 소아에선 성인치료와 달리 tetracyclin을 쓰지 못하므로 효과가 약간 떨어지지만 amoxicilin을 사용한다.

PPI 삼중요법은 고전적인 bismuth 삼중요법(bismuth based triple therapy)에 비하여 약물 부작용이 적고 박멸효과가 매우 좋아서 최근 각광을 받고 있는 치료로서 성인에서는 현재 가장 표준적인 치료방법으로 권장되고 있다[20,21]. PPI 삼중요법은 Omeprazole, Lansoprazole등 PPI와 함께 metronidazole, amoxicillin, clarithromycin 중 두 약제를 선택하여 같이 쓰는 것이다. Omeprazole은 *H. pylori*를 직접 억제하거나 위의 pH를 높임으로써 같이 복용한 항생제의 효과를 높인다. 그러나 어린이에서는 매우 강력한 위산분비 억제제인 PPI에 대한 안전성과 효과가 아직까지 연구되어 있지 않은 상태이다.

최근에는 PPI 삼중요법(PPI based triple therapy)을 2주보다 1주간에 마치는 치료방법을 더 권장하고 있는 추세이다. 미국에서는 아직 2주 치료를 고수하고 있으나[21] 유럽에서는 이미 PPI 삼중요법 1주 치료(7 day PPI based triple therapy)가 표준적인 치료방법으로 권장되고 있다[20]. 예를 들어 OAC (omeprazole, amoxicillin, clarithromicin) 1주 요법의 경우 균 박멸율을 보면 대부분 보고가 90%를 훨씬 넘는 좋은 치료성적을 보인다. PPI 삼중요법으로 균박멸이 실패하였을 때에는 고전적인 bismuth 삼중요법에 omeprazole을 추가한 사중요법을 시도해본다.

연자는 어린이 병원에서 6년전 부터 그 당시 세계적으로 유행하던 Denol(8 mg/kg) 4주, Amoxicillin(50 mg/kg) 2주의 이중요법(dual therapy)을 하였으나 균박멸율이 낮아 3년전 부터는 metronidazole (20 mg/kg)을 추가한 고전적 삼중요법인 bismuth based triple therapy(Denol, amoxicillin, metronida-

zole) 2주 치료를 시행하였는데 균박멸율이 약 89%로 좋은 치료성적을 보였다[27]. 성인에서와는 달리 소아에서는 세약제에 대한 부작용이 거의 없었다. 연자는 현재 OAC 1주 요법을 시도해보고 있는데 소아에서도 PPI 삼중요법이 부작용이 적고 효과가 좋을 것으로 기대되나 소아에서 이 요법의 정착을 위하여는 더 많은 조사가 필요하리라고 본다.

치료후 균박멸 추적은 어떻게 하는 것이 좋을까?

현재 연자는 치료후 최소 4주가 지난 다음 위내시경을 다시하여 균박멸 여부를 확인하고 있다. UBT(urea-breath test)가 특히 소아에서는 가장 좋은 균박멸 확인 검사라고는 하나 국내에선 그간 사용되지 못하였다. 우리 나라에서 최근 수개월 내에 UBT장비가 도입되고 있어 곧 임상에 널리 쓰이게 될 것으로 생각된다. *H. pylori* 박멸여부 검사를 위하여 내시경을 할 경우, 치료후 균이 전정부에서 위의 체부로 이행하기도 하므로 전정부와 위 체부 양쪽에서 생검을 하는 것이 추천된다. 내시경 검사방법중에서는 간편하고 값이 싼 CLO test가 가장 좋은 추적 진단 검사로 추천되고 있다. 혈청검사는 균이 박멸되더라도 상당 기간 항체가 계속 양성이므로 추적 진단 검사로 사용되지 않는다. 사실 소아에서는 대부분의 경우 균박멸을 반드시 확인 해야하는 것은 아니다. 특히 RAP나 합병증이 없는 십이지장궤양에서는 균박멸 확인이 불필요하다고 본다.

향후 *H. pylori* research의 주요영역은 위암발생, MALT 림프종 발생과의 관계, NUD나 RAP와의 관계 외에도 백신개발이 매우 중요한 분야이다[28]. 동물실험결과 *H. pylori* vaccine은 예방효과뿐 아니라 치료효과도 있음으로 전세계의 반 이상을 차지하고 있는 수많은 무증상적 보균자를 구제하는 가장 좋은 대책이 될 것으로 기대되고 있다.

참 고 문 헌

1) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273.

2) NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-9.

3) Seo JK. *Helicobacter pylori* infection in children; the Korean experience(editorial). JAMA(Korea) 1998; 13(4): 5-6.

4) 서정기, 심재건, 김의종. 소아 *H. pylori* 위염의 혈청학적 진단; 정상 학동기 아동과 위장관 증상 환아에서의 유병실태 및 혈청학적 진단의 정확도에 관한 연구. 대한소화기내시경학회지 1993; 13(4): 673-84.

5) 서정기, 지제근, 김의종. 만성 반복성 복통증 환아에서의 내시경 소견 및 *H. pylori* 위염. 소아과 1992; 35(12): 1643-56.

6) Sim JG, Kim EC, Seo JK. The role of serology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. Clinical Pediatrics 1995; 34(9): 458-62.

7) 고재성, 최연호, 서정기. 소아 *H.pylori* 감염 박멸후 재감염에 관한 연구. 대한소화기학회지 1997; 30(4): 527-34.

8) Dooley CP, Cohen H. *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22(1): 1-206.

9) Northfield TC, Mendall M, Goggin PM. *Helicobacter pylori* infection. ed. Boston. Kluwer Academic Publishers, 1993: 1-174.

10) 최연호, 김의종, 서정기. 미취학 정상아동의 *Helicobacter pylori* 감염률에 대한 연구. 소아과 1998 (발간예정).

11) Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection; where are we in 1995? Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7(4): 292-5.

12) Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1996; 31(suppl 215): 3-10.

13) Sim JG, Kim CJ, Seo JK. The value of *Helicobacter pylori* IgG antibody in estimating the severity of gastritis in children. J Kor Med Science 1995; 10(5): 329-33.

14) 최연호, 김순영, 유영미, 서정기. 소아 십이지장궤양에서의 *H. pylori* 박멸과 궤양재발에 대한 연구. 소아소화기영양학회지 1998: 1(1)(발간예정).

15) Calam J. *Helicobacter pylori*, acid and gastrin. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7(4): 310-7.

16) Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer;

a model. Gastroenterology 1997; 113: 1983-91.
17) International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Lon: IARC 1994.
18) Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Scand J Gastroenterol 1996; 31(suppl 215): 48-51.
19) Bayerdorffer E, Morgner A, Neubauer A, et al. Regression of primary gastric MALT lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection; a two-year follow-up report of the German MALT lymphoma trial. Gastroenterology 1996; 110: A490.
20) The Maastricht Consensus Report. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997; 41: 8-13.
21) Peura DA. The report of digestive health initiative international update conference on *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1997; 113: S4-S8.
22) Tolia V. *Helicobacter pylori* in pediatric nonulcer dyspepsia; pathogen or commensal? Am J Gastroenterol 1995; 90(6): 865-8.
23) Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: Comparison of diagnostic tests and therapy. Pediatrics 1995; 96: 211-5.
24) Mendez NCM, Ramirez MJ, Cervantes BR, et al. Diagnostico de *Helicobacter pylori* en Ninos con Dolor Abdominal Recurrente. Acta gastroenterol Latinoam 1994; 24: 169-74.
25) Heldenberg D, Wagner Y, Heldenberg E, et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. AJG 1995; 90: 906-9.
26) Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, Daly LE, Clyne M, Kierce BM, et al. Symptoms in children before and after treatment of *Helicobacter pylori* infection. J Pediatr 1995; 126: 753-6.
27) 배선환, 고재성, 서정기. 소아 *H. pylori* 감염에 대한 두약제와 세약제 치료 효과의 비교. 소아과 1998; 41(3): 323-30.
28) Lee A. The *Helicobacter pylori* genome; new insights into pathogenesis and terapeutics. N Engl J Med 1998; 338(12): 832-3.