

위암 수술후 헬리코박터 파이로리 감염과 혈청 펩시노겐

조부관, 최경현

고신대학교 의과대학 외과학교실

Helicobacter Pylori Infection and Serum Pepsinogen in the Remnant Stomach After Surgery for Gastric Cancer

Buguan Cho, M.D., Kyunghyun Choi, M.D

Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Purpose. The mucosa of the remnant stomach after gastrectomy for the gastric cancer is known to be pre-cancerous. Recent studies have shown a close association between *H. pylori* infection in the remnant stomach and gastric cancer. There are some data showing that *H. pylori* eradication is associated with a decrease in the recurrence rate in patient with early gastric cancer that is resected endoscopically. We investigated the incidence of *H. pylori* infection in the remnant stomach and the eradication rate of *H. pylori*. In addition, we studied the relationship of *H. pylori* infection in the remnant stomach to the level of serum pepsinogen test(SPT).

Methods. The subjects were one hundred and fifty-five patients who underwent gastrectomy for the gastric cancer and studied *H. pylori* infection. *H. pylori* infection and eradication was diagnosed by rapid urease test and histologic examination by endoscopy. Quadruple therapy (clarithromycin 500mg bid, metronidazole 250mg bid, minocycline 50mg bid and ampicillin 1000mg bid for 2 weeks) was performed. Using serum pepsinogen values, the subjects were classified into two levels of inflammation/atrophy of gastric mucosa: positive and negative. Those with pepsinogen I(PG I) less than 70ng/ml or PG I/II ratio less than 3.0 were defined as positive and the other subjects were defined as negative serological gastric mucosal atrophy.

Results. The incidence of *H. pylori* infection in the preoperative stomach of gastric cancer was 69.0% (77 of 111). The incidence of *H. pylori* infection in the remnant stomach was 62.0% (95 of 154). Spontaneous disappearance of *H. pylori* after gastrectomy without quadruple therapy was 22.1% (17 of 77). The eradication rate after quadruple therapy was 97.0% (65 of 67) and resistance to the quadruple therapy was 3.0% (2 of 67). Side effects of eradication therapy occurred in 17/38 (44.7%) of the patients. The main side effect were dizziness and bitter taste. The postgastrectomy reinfection rate of *H. pylori* was 12.6% (14 of 111). Interestingly, 15 (19.5%) of 77 patients with *H. pylori* infection was anti-*H. pylori* IgG negative. we found high SPT-positive in *H. pylori*-positive subjects in the remnant stomach (84.8%, 67/79).

Conclusion. The prevalence of *H. pylori* infection in the remnant stomach was 69.0% (77 of 111) and quadruple therapy is very effective for *H. pylori* eradication in the remnant stomach.

Key words : *Helicobacter pylori*, serum pepsinogen and gastric cancer

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 1994년 World Health Organization(WHO)의 International Agency for Research on Cancer (IARC)에서 공식적으로 위암의 한 원인으로 정의하였다.1) 위암환자에서 *H. pylori*의 감염률은 일반인보다 높고,2,3) 위암을 포함한 양성 궤양성 위염으로 인

교신저자 : 최 경 현
주 소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 외과학교실
TEL : 051-990-6462 FAX : 051-246-6093
E-mail : khchoi@ns.kosinmed.or.kr

·이 논문은 2007년 제 6차 한중일 헬리코박터 심포지움에서 포스터로 발표되었음.

한 위아전절제술 후 잔위에서 *H. pylori*의 존재는 잔위위암 발생의 한 원인이며,⁴⁾ 따라서 술후 잔위에 *H. pylori* 감염시 제균치료로 잔위위암의 발생을 줄일 수 있다고 보고되고 있다.^{5~7)} 그리고 혈청 Pepsinogen I (PG I)과 Pepsinogen II (PG II)는 위점막의 염증도 및 위축의 정도를 반영하는 지표이며,⁸⁾ *H. pylori* 감염과도 관계있으며 위암발생의 예측 인자의 하나로 간주되고 있다.^{9~11)} 이에 저자들은 위암 환자의 술전과 술후 잔위에서 *H. pylori*의 감염률을 조사하고 *H. pylori*의 제균치료에 대한 반응을 알아 보고자 하였으며 *H. pylori*의 감염여부와 혈청 Pepsinogen과의 연관 관계도 조사하였다.

대상 및 방법

2004년 7월부터 2005년 12월까지 고신대학교 의과대학 부속병원 외과에서 한 명의 술자에 의해 위암을 위아전절제술 후 30cm 길이의 Roux-en-Y 술식만을 시행받은 환자 중 *H. pylori* 검사를 시행받은 155례를 대상으로 후향적으로 의무기록을 통해 술전과 술후 잔위에서 내시경적 조직학적 검사나 신속요소분해검사 (CLO testTM, Kimberly-Clark Worldwide, Inc, USA) 및 *H. pylori*에 대한 혈청학적 IgG 항체를 측정하여 술전 양성 판정은 이들 검사중 하나 이상의 검사에서 양성일 때 *H. pylori* 양성으로 판정하였고 술후 잔위에 대해서는 CLO test상 양성일 때 *H. pylori* 감염 양성으로 판정하였다. 이유는 술전에는 항체 검사나 조직학적 검사가 일관성 있게 시행되지 못하였기 때문이다. 조직학적 검사는 잔위의 경우 위내시경을 통해 대만부에서 4개씩 채취하여 2개는 CLO test를 나머지 2개의 조직 절편은 hematoxylin and eosin 염색을 시행하여 *H. pylori* 유무를 관찰하였다. 혈청학적 IgG는 상업용 kit인 VIDASTM *H. pylori* IgGTM(bioMerieux, France)를 사용하여 cutoff value를 1이상일 때 양성으로 판정하였고 본 연구에서는 0.7~1.0의 애매한 판독(equivocal)은 0.7미만에 포함시켜 음성으로 판단하였다. 13C 요소호기검사는 시행하지 못했다. 술전에 *H. pylori* 제균치료의 기왕력이 있거나 sucralfate와 proton pump inhibitor의 사용력이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 술후 추적은 평균 6개월후 추적 내시경 검사 및 *H. pylori* 혈청검사를 시행하였고 *H. pylori* 제균요법 시행 3

개월 후에 추적 내시경검사 및 혈청학적 검사를 하였다. 제균요법은 4제요법으로 Clarithromycin 500mg, Metronidazole 250mg, Minocycline 50mg 및 Ampicillin 1000mg을 하루 2회 2주간 복용하였다. 본 제균요법 복용 중엔 술을 마시지 못하게 하였다. 혈청 PG I의 수치가 70 ng/ml 미만이거나 PG I/II의 비율이 3.0 미만일 때 SPT 양성으로 판정하였다. 통계적 분석에는 Chi-square test or Fisher's exact test를 사용하였고 통계적 유의수준으로 P 값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

총 155명 중 연령 범위는 27~79세이며 평균 연령은 55.4세였고 남녀비는 2.1:1.0(105/50)이었다. 술전과 술후 잔위에서 *H. pylori* 양성률은 각각 69.0%(77/111), 62.0%(95/154)이었다. 술후 *H. pylori*의 자발적 제균율은 22.1%(17/111)이었으며 4제요법에 의한 *H. pylori* 제균율은 97.0%(65/67)였다. 2례에서 제균치료에 대해서 저항성을 보였다. 제균치료 중 부작용을 조사한 대상 38명 중 17명에서 부작용을 호소하였는데 남자에서는 어지럼증이 4례, 여자에서는 쓴맛을 호소한 경우가 4례로 가장 많았고, 기타 전신무력감, 구강건조, 구역, 구강점막박탈 및 혀와 입술의 착색과 배변 연화 등이 각각 1례씩 있었다. 21례에서는 부작용이 없었다. 위암 수술후나 제균요법후 *H. pylori* 음성이었던 111명 중 14명(12.6%)에서 CLO test에서 재감염이 확인되었다. 그리고 술전이나 술후 CLO test에서 *H. pylori* 양성으로 확인된 155명에서 19.5%(15/77)가 혈청학적으로 *H. pylori* IgG 항체 음성이 있었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Age (range)	55.4 (27 ~ 79) years
Sex	male 105(67.7%) female 50(32.3%)
Diagnosis for gastrectomy : gastric cancer	155(100%)
<i>H. pylori</i> positive : preoperation	77/111(69.0%)
Gastrectomy type : distal subtotal gastrectomy and Roux-en-Y gastrojejunostomy	155(100%)
Spontaneous disappearance rate after gastrectomy	17/77(22.1%)
<i>H. pylori</i> positive in gastric remnant	95/154(62.0%)
<i>H. pylori</i> eradication therapy effect	65/67(97.0%)
Reinfection rate of <i>H. pylori</i>	14/111(12.6%)

술전 *H. pylori* 양성군과 음성군에서 serum pepsinogen test (SPT)상 양성이 각각 64.4% (47/73)와 36.4%(12/33)로 *H. pylori* 감염군에서 SPT 양성률이 높았다 ($p = 0.045$). 술후 잔위의 경우에도 *H. pylori* 양성군과 음성군에서 시행된 SPT의 양성률은 각각 84.8% (67/79)와 38.4%(20/54)로 비슷한 결과를 보였다 ($p = 0.000$) (Table 2).

Table 2. Serum pepsinogen test(SPT) level according to the *H.pylori* (HP) infection status in the remnant stomach after surgery for gastric cancer

		HP positive	HP negative	p value
Preoperation				
SPT	+	47/73(64.4%)	12/33(36.4%)	0.045
	-	26/73(35.6%)	21/33(63.6%)	
Remnant stomach				
SPT	+	67/79(84.8%)	20/52(38.4%)	0.000
	-	12/79(15.2%)	32/52(61.5%)	
Post eradication therapy				
SPT	+	1/3(33.3%)	13/55(23.6%)	0.352
	-	2/3(66.7%)	42/55(76.4%)	

고 찰

1994년 세계보건기구 (WHO)에서 *H. pylori*를 위암의 한 원인으로 정의하였다.¹²⁾ *H. pylori*는 건강한 일반인보다 위암환자에서 훨씬 높은 감염률을 보이는데, 본 연구에서는 술전과 술후에서 각각 69%와 62%였는데 문헌마다 다양한 보고를 보이지만^{2,3)} 위아전절제술 후에는 술전에 비해서 낮은 감염률을 대부분 보고하고 있으며, Fukuhara 등¹³⁾은 Roux-en-Y, Billroth I, Billroth II 술식 후 *H. pylori* 감염률을 각각 76.9%, 71.4% 그리고 40.0%를 보고하였다. 저자는 Roux-en-Y 술식에서만 조사하였기에 위아전절제술의 나머지 술식과의 차이는 확인할 수 없었다. 술식에 따른 *H. pylori* 감염률의 차이는 다른 원인들도 있겠지만 담즙역류가 *H. pylori*의 생존을 방해하기 때문에 담즙역류의 정도와 기간이 크게 관여하는 것으로 보고들 하고 있으며, 문헌의 대다수는 Billroth II 문합에서 담즙 역류가 가장 심하고 잔위에서 *H. pylori*의 감염률을 가장 낮게 보고하고 있다.^{13,14)} *H. pylori*의 검출 방법에는 신속요소분해검사(CLO test), 조직학적 검사, 13C 요소호기검사와 혈청학적 검사 등

다양하며 각각의 검사 방법의 민감도와 특이도는 비슷하며 보통 네가지 검사를 모두 시행하여 한가지 검사에서만 양성이어도 *H. pylori* 양성으로 인정하기 때문에 많은 검사를 할수록 민감도가 높아진다.^{4,15-17)} 본원에서는 13C 요소호기검사를 제외한 나머지 세가지 검사 중 하나 이상에서 양성일 때 *H. pylori* 양성으로 판정하였다. 대상환자 155명 중 1명을 제외한 154명에서 술후 잔위에서 CLO test와 조직학적 검사를 모두 시행하였는데 이 중 한명은 술후 잔위에서 6개월후 CLO test를 하지 않았다. 술전에는 *H. pylori*에 대한 검출 검사가 일관성 있게 시행하지 못한 단점이 있는데 술전 *H. pylori*에 대한 IgG 항체나 CLO test를 모두 시행하지는 못하였다. 그래서 *H. pylori*의 감염률 조사에서 술전과 술후 잔위에서 대상환자의 차이가 나타났다. 본 연구에서 술후 잔위에서 자발적인 *H. pylori*의 소실률은 22.1%(17/77)였다. 수술 후 잔위의 *H. pylori* 감염률에 영향을 주는 인자로 위절제의 범위, 문합술의 종류, 환자의 연령, 수술 후 내시경 검사까지의 기간 등이 알려져 있으며^{10,18)} 김 등¹⁵⁾은 수술군에서 *H. pylori* 양성률은 나이가 많을수록, 수술후 경과 시간이 길수록 감소하였다고 하였다. 그러나 Tomtitchong 등¹⁴⁾은 나이, 성별, 수술후 검사 기간등은 잔위에서 *H. pylori* 감염과는 통계적인 연관성을 볼 수 없었고 수술후 문합 방법(Billroth I, Billroth II)과 관계있었다고 보고하였다. *H. pylori*에 대한 제균요법에는 주로 삼자요법을 1997년 US Food and Drug Administration (FDA)에서 승인하였으나 본 연구에서는 변형된 4제요법을 시행하였는데, 그 이유로는 위암을 수술한 환자에게 삼자요법을 사용해본 결과 제균율이 낮았고 위암의 위아전절제술 후 잔위에서는 위산의 분비가 거의 없는 바, 양성 위질환에서의 위절제술과는 달리 proton pump inhibitor를 사용하지 않았다. 제균요법 후 97.0%(65/67)의 제균율을 보였는데 Hamaguchi 등¹⁹⁾은 잔위에서 6개월후 83.3%의 제균율을 보고하였고 Matsukura 등⁶⁾은 90%의 제균율을 보고하였다. 본 연구에서 제균치료에 저항성을 보인 2명은 추가 치료를 하지 않았다. 술후 잔위에서 95명이 *H. pylori* 감염을 보였으나 나머지 28명은 제균치료를 거부하였다. 제균치료 중 부작용은 Matsukura 등⁶⁾은 15%에서 부작용을 보고하였는데 그 부작용 중 설사가 80%로 가장 많았다. 본 연구에서는 부작용 조사 대상 38명 중 17명(45%)에서 부작용을

호소하였는데, 남자에서는 어지럼증이 4명, 여자에서는 쓴맛을 호소한 4명이 가장 많았으나 일상 생활에 영향을 주는 정도는 아니었으며 각각의 부작용도 제균요법 후 자연소실 되었다. 제균요법 후 12.6%(14/111)의 재감염률이 나타났다. 문헌에서는 실질적으로 *H. pylori*에 감염된 모든 환자에서 IgG 항체가 검출된다는 보고도 있지만²⁰⁾ 본 연구에서는 CLO test상 양성을 보인 77명 중 15명(19.5%)에서는 흥미롭게도 여러차례 혈액 검사를 반복하여도 IgG 항체가 음성으로 나타났는데, 개개인의 면역반응의 차이나 나이, 성별, 계절, 혈액샘플 채취방법과 취급 절차, strain heterogeneity, 다른 장내균과의 교차반응 등에 따라서 IgG 양성률이 다양해질 수가 있다고 한다.^{16,17)} Kosunen 등²⁰⁾은 *H. pylori* 감염환자 중 2~3%에서는 IgA의 증가만 있었다고 보고하였다.

혈청 PG는 위점막의 형태학적, 기능적인 상태를 반영하는데 만성위염의 지표로서 위점막의 위축도와 염증 상태를 나타내며 일부 만성위염은 위축성 위염과 장화생을 거쳐 위암으로 진행되는 과정을 겪기 때문에, 특히 장형 위암의 발병과 관련되어 있다.¹²⁾ 그래서 낮은 혈청 PGI 수치, 높은 PGII 수치 혹은, 낮은 PG I/II의 비율은 높은 위암 발생의 위험과 관계있다.⁹⁾ 그리고 위점막의 *H. pylori*의 감염은 혈청 Pepsinogen 수치와 밀접히 관계되어 있는 것으로 보고하고 있다.^{10,11)} 본 연구에서는 술후 잔위에서 *H. pylori*감염과 SPT 양성률을 비교하였을 때 *H. pylori* 양성군에서 84.8%(67/79)로 음성군의 38.4%(20/52)보다 높게 나왔는데 $p=0.000$ 으로 통계적인 의의를 보였다.

결과적으로 위암환자에서 술전이나 술후 잔위에서 모두 높은 *H. pylori*의 감염률을 보이며 *H. pylori*의 본 4제요법은 높은 제균율을 보였다. 따라서 *H. pylori*에 의한 잔위 위암의 발생을 줄이기 위해서 위암수술후 *H. pylori*에 감염된 잔위 환자에게 제균요법을 권해야 할 것으로 판단된다.

결 론

*H. pylori*는 위암 수술후 잔위에서 62.0%(95/154)의 높은 유병률을 보이며 술 후 *H. pylori*에 감염된 잔위 환자에서는 ampicillin, clarithromycin, metronidazole 및

minocycline을 병합한 4제요법은 97.0%(65/67)의 높은 제균율을 보였으며, 위암으로 수술한 잔위의 *H. pylori* 재감염율은 12.6%(14/111)로 높았다. *H. pylori*에 감염된 잔위 환자에서 *H. pylori*에 감염되지 않은 잔위 환자보다 높은 SPT 양성률을 보였는데, 이것은 잔위 위암의 발생률을 줄이기 위해서 *H. pylori* 제균의 필요성을 강조케 한다.

참고문헌

1. International Agency for Research on Cancer(1994) Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Scientific Publication 61:177-240,1994.
2. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127-31,1991.
3. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perz GL, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese American in Hawaii. N Engl J Med 325:1132-36,1991.
4. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784-89,2001.
5. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Liaruma K, Samiik, Kajiya G. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6:639-42,1997.
6. Matsukura N, Tajiri T, Kato S, Togashi A, Masuda G, Fujita I, Tokumaga A, Yamada N. Helicobacter pylori eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. Gastric Cancer 6:100-7,2003.
7. Seoane A, Bessa X, Alameda F, Munne A, Gallen M, Navarro S, O'callaghan E, Panades A, Andreu M, Boly F. Role of Helicobacter pylori in stomach after partial gastrectomy for benign ulcer disease. Rev Esp Enferm Dig 97:778-85,2005.
8. Kodoi A, Yoshihara M, Sumi K, Haruma K, Kajiya G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. J Gastroenterol 30:452-60,1995.
9. Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, Yingsong L, Yatsuya H, et al. Serum pepsinogen value and Helicobacter pylori status among control subjects of a nested case-control study in the JACC study. J Epidemiol supp 2:S126-33,2005.
10. Knekt P, Teppo L, Aromaa A, Rissanen H, Kosunen TU. Helicobacter pylori IgA and IgG antibodies, serum pepsinogen I and the risk of gastric cancer: changes in the risk with extended follow-up period. Int J Cancer 119:702-5,2006.
11. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y,

- Ninomiya T, Doi Y, shikata K, Yomemoto K, shirota T, Matsumoto T, lida M. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer. The Hisayam study. *Am J Epidemiol* 167:629~37,2006.
12. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro UJ, Clarke MR, Sakai P, Ishioka S, Garrido AB, Gama-Rodrigues J, Safatle NF, Reymolds JC. Relationship between persistence of *Helicobacter pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Dig Dis Sci* 44:243~52,1999.
13. Fukuhara K, Osugi H, Takada N, Takemura M, Lee S, Taguchi S, Kaneko M, Tanaka Y, Fujiwara Y, Nishizawa S, Kimoshita H. Duodenogastric reflux eradicates *Helicobacter pylori* after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 51:1548~50,2004.
14. Tomtitchong P, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Kato S, matsuhisa T, Yamada N, Hayashi A. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after gastrectomy: with special references to the difference between Billroth I and II anastomosis. *J Clin Gastroenterol* 27:154~158,1998.
15. Kim ES, Park DK, Hong SH, Chung MG, Kwon OS, Kim SS, Koo YS, Kim YK, Kang DH, Choi Dj, Park Ho, Lee WG, Kim JH. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after radical subtotal gastrectomy. *Korean J Gastroenterol* 42:108~14,2003.
16. Tabata H, Fuchigami T, Kobayashi H, Sakai Y, Nakamish M, Tomioka K, Nakamura S, Fujishima M. *Helicobacter pylori* and mucosal atrophy in patients with gastric cancer: a special study regarding the methods for detecting *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 44:2027~64,1999.
17. Miwa H, Kikuchi S, Ohtaka K, Kobayashi O, Ogihara A, Hojo M.. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for *Helicobacter pylori* infection in Japanese population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 36:95~99,2000.
18. O'Connor HJ, Newbold KM, Alexander-Williams J, Thompson H, Drumm J, Donovan IA. Effect of Roux-en-Y biliary diversion on *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 97:958~64,1989.
19. Hamaguchi K, Ogawa K, Katsube T, Konno S, Aiba M. Does eradication of *Helicobacter pylori* reduce the risk of carcinogenesis in the residual stomach after gastrectomy for early gastric cancer? Comparison of mucosal lesions in the residual stomach before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Langenbecks Arch Surg* 89:83~89,2004.
20. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of descending IgG, IgA, and IgM antibody titers after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 339:893~5,1992.