

*Helicobacter pylori*가 소화성 궤양 출혈에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실

장병국 · 안성훈 · 허정욱 · 황재석 · 강영우 · 박승국

The Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Peptic Ulcer Bleeding

Byung Kuk Jang, M.D., Sung Hun Ahn, M.D., Jung Wook Hu, M.D.,
Jae Seok Hwang, M.D., Young Woo Kang, M.D. and Soong KooK Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Taegu, Korea

Background/Aims: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is deeply involved in pathogenesis of peptic ulcer. However, the role of *H. pylori* infection on the peptic ulcer bleeding is not established. We investigated the effect of *H. pylori* infection on ulcer bleeding by comparision of the incidence of *H. pylori* infection in patients with bleeding ulcer or non bleeding ulcer. **Methods:** We surveyed 101 patients who were diagnosed as bleeding and non bleeding peptic ulcer by gastroscopy from September, 1997 to June, 1998. We obtained biopsy specimen within 5 cm from pylorus by jumbo biopsy forcep and performed CLO test and Cresyl-Violet stain. **Results:** The positive rate of *H. pylori* infection in the patients with bleeding gastric ulcer was 55% (11 of 20), which was significantly lower than that of patients with non bleeding gastric ulcer, 84% (27 of 32) ($p < 0.05$). The positive rate of *H. pylori* infection in patients with bleeding duodenal ulcer was 69% (11 of 16), which was not significantly lower than that of patients with non bleeding duodenal ulcer, 81% (27 of 33). **Conclusions:** Our results suggested that *H. pylori* infection did not have any effect on bleeding in patients with peptic ulcer, especially gastric ulcer. (Kor J Gastroenterol 1999;34:295 - 300)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Peptic ulcer, Bleeding

서 론

1983년 Warren과 Marshall에 의해 발견된 *Helicobacter pylori*(이하 *H. pylori*)는 나선형의 그람 음성 간균으로 소화성 궤양의 가장 중요한 원인으로 밝혀

접수: 1999년 3월 13일, 승인: 1999년 6월 23일
연락처: 안성훈, 700-310, 대구광역시 중구 동산동
계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과
Tel: (053) 250-7431, Fax: (053) 250-7434

졌으며¹ 만성 위염, 위암, MALT 림프종의 위험인자로 알려져 관심의 대상이 되고 있다.^{2,3} 이런 연구들을 바탕으로 소화성 궤양 치료시 *H. pylori*를 박멸하기 위해 항생제 병합요법을 시행한 결과 궤양의 치유 속도를 빠르게 할 뿐만 아니라 재발률을 크게 감소시켰다.^{4,5} 소화성 궤양의 예후는 치료 후 일반적으로 좋은 것으로 알려져 있으나 출혈, 천공, 폐쇄 등의 합병증을 동반할 때에는 비교적 높은 치명률을 보인다. 이 중 가장 혼란 합병증인 출혈의 빈도는 15-20% 정도이며, 최근 내시경이나 수술적 방법을

포함한 의학의 발전에도 불구하고 사망률은 5-10%로 지난 50년간 큰 변화가 없는 상태이다.⁶ 현재까지 NSAIDs 사용이 출혈의 위험인자로 인식되어 왔으나⁷ 소화성 궤양의 다른 한 원인인 *H. pylori*는 출혈에 어떤 영향을 미치는지 거의 알려져 있지 않고 있다. 최근의 몇몇 보고들은 *H. pylori*가 소화성 궤양의 출혈에 위험인자로 작용한다고 보고하고 있으나^{8,9} 이와 상반되는 연구 결과들도 보고되고 있다.^{10,11} 이에 저자들은 소화성 궤양 환자 중 출혈성과 비출혈성 궤양에서의 *H. pylori* 감염률의 차이를 조사하여 소화성 궤양의 출혈과 *H. pylori*의 연관성을 알아보고 그 출혈 양상에 따른 *H. pylori*의 감염률을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 7월부터 1998년 6월까지 계명대학교 동산의료원을 방문하여 내시경으로 출혈성, 비출혈성 소화성 궤양으로 진단된 101명의 환자를 대상으로 하였다. 위궤양 환자는 모두 52명으로 출혈성 궤양은 20명(남 15, 여 5, 평균 연령 59세), 비출혈성 궤양은 32명(남 12, 여 5, 평균 연령 52세)이었다. 십이지장 궤양은 모두 49명이었으며 출혈성 궤양은 16명(남 12, 여 4, 평균 연령 52세), 비출혈성 궤양은 33명(남 24, 여 9, 평균 연령 46세)이었다. NSAIDs를 복용한 과거력이 있거나, 최근 6개월 이내에 *H. pylori* 박멸 치료를 받은 환자, 위아전절제술을 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

내시경검사를 시행하여 위궤양 또는 십이지장궤양이 진단된 환자의 위 유문륜에서 5 cm 이내의 전정부에서 jumbo 생검 겸자를 이용하여 조직을 채취하여 CLO 검사(Delta West limited, Western Australia)를 시행하였고, 위전정부, 체부 및 저부에서 조직을 채취하여 Cresyl-Violet stain을 시행하여 *H. pylori* 감염 유무를 확인하였다. 소화관 출혈을 주소로 내원한 환자는 6시간 이내에 응급 내시경을 시행하여 궤양에서 혈관 노출, 혈흔 등의 궤양 출혈의 증거가

있는 환자를 대상으로 하였고 위음성을 방지하기 위해 종류수로 충분히 세척하여 본 검사를 시행하였다. CLO 검사와 Cresyl-Violet 염색을 시행하여 이중한 가지라도 양성이면 *H. pylori* 양성으로 판정하였다. 그리고 출혈성 궤양에서 판찰되는 내시경적 소견을 치료의 방향을 정하고 예후를 평가하는 데 유용한 Forrest 분류법¹²에 따라 다음과 같이 분류하였다. 즉 내시경 소견에서 활동성 출혈이 있는 경우는 제1형, 최근 출혈의 흔적이 있는 경우는 제2형, 출혈의 흔적이 없는 경우를 제3형으로 분류하였다.

3. 통계 분석

SPSS/PC+ windows를 이용하였고 유의성 검정은 Student's t test와 χ^2 검정을 이용하였으며 p값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결과

1. 위궤양 환자에서 출혈에 따른 *H. pylori*의 유병률

위궤양 환자 52명 중 *H. pylori* 양성은 출혈성 위궤양에서는 20명 중 11명(55%)이었고 비출혈성 위궤양은 32명 중 27명(84%)으로 출혈성 위궤양에서 통계적으로 유의하게 낮은 유병률을 보였다($p<0.05$) (Table 1).

2. 십이지장궤양 환자에서 출혈에 따른 *H. pylori*의 유병률

십이지장궤양 환자 49명 중 *H. pylori* 양성은 출혈성 십이지장궤양은 16명 중 11명(68.8%)이었고 비출혈성 십이지장궤양은 33명 중 27명(81.8%)으로 출혈성 십이지장궤양에서 더 낮은 빈도를 보이나 두 군 사이에서 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. Forrest 분류에 따른 소화성 궤양 출혈의 분류

위궤양 출혈 환자 20명 중 *H. pylori* 양성은 11명이었으며 이 중 Forrest 분류 제2형이 9명(81.8%)이고 제3형이 2명(18.2%)으로 나타났다. *H. pylori*

음성인 9명 중에는 Forrest 제1형이 2명(22.2%), 제2형이 5명(55.6%), 제3형이 2명(22.2%)으로 *H. pylori* 양성과 음성 모두에서 제2형이 가장 많았으나 *H. pylori* 감염 여부에 따른 통계적 유의성은 없었다 (Table 3). 십이지장궤양 출혈 환자 16명 중에서는 *H. pylori* 양성이 11명이었고 이 중 Forrest 제1형이 2명(18.2%), 제2형은 6명(54.6%), 제3형은 3명(27.2%)이었으며, *H. pylori* 음성인 5명 중에는 제1형이 1명(20.0%), 제2형은 2명(40.0%), 제3형은 2명(40.0%)으

로 출혈성 위궤양에서와 같이 *H. pylori* 양성과 음성 모두 제2형이 가장 많았으나 *H. pylori* 감염 여부에 따른 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

고 칠

소화성 궤양은 상부위장관 출혈의 원인 중 50%에 이르는 가장 흔한 원인이며 최근 연구 결과 NSAIDs 의 복용이 주된 원인이며 *H. pylori* 감염도 중요한

Table 1. The Prevalence of *H. pylori* in Patients with Gastric Ulcer

	Bleeding	Non bleeding
<i>H. pylori</i> positive*	11 (55.0%)	27 (84.4%)
<i>H. pylori</i> negative	9 (45.0%)	5 (15.6%)
Total	20 (100%)	32 (100%)

* p<0.05.

Table 2. The Prevalence of *H. pylori* in Patients with Duodenal Ulcer

	Bleeding	Non bleeding
<i>H. pylori</i> positive	11 (68.8%)	27 (81.8%)
<i>H. pylori</i> negative	5 (31.2%)	6 (18.2%)
Total	16 (100%)	33 (100%)

Table 3. Forrest Classification of Gastric Ulcer Bleeding

	Forrest classification		
	Type I	Type II	Type III
<i>H. pylori</i> positive	0 (0%)	9 (45%)	2 (10%)
<i>H. pylori</i> negative	2 (10%)	5 (25%)	2 (10%)
Total	2 (10%)	14 (70%)	4 (20%)

Table 4. Forrest Classification of Duodenal Ulcer Bleeding

	Forrest classification		
	Type I	Type II	Type III
<i>H. pylori</i> positive	2 (12.5%)	6 (37.5%)	3 (18.7%)
<i>H. pylori</i> negative	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)
Total	3 (18.8%)	8 (50.0%)	5 (31.2%)

역할을 하는 것으로 밝혀졌다.^{13,14} 또한 *H. pylori* 감염이 있는 궤양 환자에서 proton pump inhibitor와 함께 *H. pylori* 박멸을 위한 두 가지 이상의 항생제 병합요법을 사용할 경우 궤양의 치유 속도를 빠르게 할 뿐만 아니라 그 재발률을 크게 낮추는 것으로 밝혀졌다. 그러나 출혈이 합병된 소화성 궤양의 경우는 최근 50년간 치료 기술과 약제의 개발에도 불구하고 사망률이 5-10% 정도로 변화가 없는 실정이다.⁶

NSAIDs는 위점막에 직접적인 독작용과 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin E₂ (PGE₂) 농도를 감소시켜 궤양 출혈의 위험을 3-5배 증가시키고,¹⁵ *H. pylori* 감염이 동반될 때 궤양 및 궤양 출혈의 위험을 증가시킨다는 보고들이 있다.¹⁶ 그러나 *H. pylori* 감염 단독으로 소화성 궤양 출혈에 영향을 미치는지는 아직 명확한 결론이 없는 상태이다. 십이지장궤양 중 출혈이 있는 군에서 출혈이 없는 군에 비해 *H. pylori* 빈도가 유의하게 높아 *H. pylori*가 십이지장궤양 환자에서 출혈을 유발한다는 보고가 있으며,¹⁰ 또한 십이지장 및 위궤양 모두에서 *H. pylori* 유병률이 높고, *H. pylori* 양성인 궤양 환자에서 출혈 빈도가 3-4배 높다는 보고가 있다.¹¹ 그러나 이와는 상반되게 출혈성 소화성 궤양 환자와 비출혈성 소화성 궤양 환자에서 위전정부 조직을 채취하여 *H. pylori* 유병률을 조사한 결과, 십이지장궤양에서는 출혈성이 71%, 비출혈성이 93%으로 나타나 출혈성 십이지장궤양에서 *H. pylori* 유병률이 유의하게 낮았다는 보고⁸도 있다. 또 NSAIDs 복용은 소화성 궤양에서 출혈의 위험도를 증가시키나 *H. pylori*는 오히려 출혈의 위험도를 감소시킨다는 보고⁹도 있다. 국내 보고에서도 출혈성 궤양 환자에서 비출혈성 궤양 환자보다 *H. pylori* 감염률이 유의하게 낮아 *H. pylori* 감염은 출혈을 유발하는 위험인자는 아니라는 보고가 있다.¹⁷ 이처럼 출혈성 궤양과 비출혈성 궤양 환자에서 *H. pylori*의 유병률이 다름을 알 수 있는데, 이를 대부분의 연구들은 후향적이며 NSAIDs 복용의 과거력에 대한 뚜렷한 명시가 없는 경우였다. 이에 저자들은 본원을 내원한 소화성 궤양 환자 중 NSAIDs 복용의 과거력이 없는 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 출혈성 위궤양 환자 20명 중 *H. pylori* 양성은 11명(55.0%)

이었고 비출혈성 위궤양 환자 32명 중 *H. pylori* 양성은 27명(84.4%)으로 출혈성 위궤양 환자에서 유의하게 낮은 유병률을 보였으며($p<0.05$), 십이지장궤양에서도 출혈성에서 16명 중 11명(68.8%)이었고 비출혈성은 33명 중 27명(81.8%)으로 통계적 유의성은 없었으나 출혈성 십이지장궤양에서 더 낮은 유병률을 보였다. 이러한 결과는 외국의 연구^{8,9} 결과와 일치하는 것으로 그 원인은 아직 명확하지는 않으나 *H. pylori*가 염증세포 침윤을 증가시키고 요소분해 효소를 분비하여 암모니아를 생성함으로 위점막의 PGE₂ 생성이 증가된다는 보고가 있어¹⁸ 이러한 것이 하나의 원인으로 추정되고 있다. 이와는 다르게 출혈이 동반된 소화성 궤양에서 *H. pylori* 감염의 친단적 방법에 문제가 있다는 보고도 있다.¹⁹ 즉 위내에 출혈이 있는 경우 CLO 검사의 민감도가 감소하고, 또한 환자 대부분이 검사 전에 proton pump inhibitor나 bismuth 등과 같은 *H. pylori*를 억제하는 약제를 복용한 경우가 많고, 위내 혈액의 면역글로불린 G가 직접적으로 *H. pylori*를 억제하는 것으로 되어있다. 따라서 출혈성 궤양 환자에서 *H. pylori* 감염을 정확히 진단하기 위해서는 CLO검사, 조직학적 검사 및 혈청 항 *H. pylori* 면역글로불린 G 항체 역가를 측정해야 한다는 것이다. 본 연구에서도 혈청 항 *H. pylori* 면역 글로불린 G 항체 역가를 측정하지 않았기 때문에 실제 *H. pylori* 감염보다 더 낮게 나타났을 가능성도 있다. 그러나 우리나라의 보고에 따르면, 혈청학적 검사의 예민도와 특이도는 검사 방법이나 보고자에 따라 차이가 있지만 예민도는 72-100%, 특이도는 18.8-92.4%로 보고되고 있어 외국의 보고에 비해 특이도가 낮은 것으로 나타나서,²⁰ *H. pylori* 면역 글로불린 G 항체를 측정하기보다는 *H. pylori* 음성인 경우 예민도와 특이도가 높은 요소 호기검사를 시행하는 것이 좋겠다.

한편, 본 연구에서 소화성 궤양을 Forrest 방법으로¹² 분류했을 때 위궤양 출혈과 십이지장궤양 출혈에서 *H. pylori* 양성과 음성인 환자 모두 최근의 출혈을 나타내는 제2형이 가장 많았으나 통계적 유의성은 없었다. 한편 국내의 보고¹⁷에 따르면 *H. pylori* 감염이 있는 환자에서 활동성 출혈을 나타내는 Forrest 분류 제1형과 2형이 유의하게 높아 *H. pylori*

감염이 활동성 출혈과 연관이 있다는 보고가 있어 앞으로 보다 객관화된 기준으로 더 많은 예에서의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과를 볼 때 *H. pylori* 감염은 소화성 궤양의 출혈과는 연관이 없으며 특히 위궤양에서 출혈을 일으키는 데 영향을 미치지 않으며 또한 *H. pylori*가 소화성 궤양의 출혈 양상과도 상관이 없는 것으로 생각되어진다. 그러나 위점막조직 내 PGE₂ 수치와 그 외 다른 출혈 위험인자에 대한 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

요 약

목적: NSAIDs의 복용은 소화성 궤양 출혈에 영향을 주는 중요한 인자로 알려져 있으나 *H. pylori*는 소화성 궤양의 출혈에 어떤 역할을 하는지 거의 알려져 있지 않다. 이에 소화성 궤양 환자 중 출혈성과 비출혈성 궤양에서 *H. pylori* 감염률의 차이를 조사하여 소화성 궤양의 출혈과 *H. pylori*의 연관성을 알아보고, 출혈 양상에 따른 차이를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** 1997년 9월부터 1998년 6월까지 계명대학교 동산의료원을 방문하여 내시경으로 출혈성, 비출혈성 소화성 궤양으로 진단된 101명의 환자를 대상으로 하였는데, 비스테로이드성 항소염제 복용의 과거력이 있는 환자는 제외하였다. 위 유문윤에서 5 cm 이내의 전정부에서 jumbo 생검 겸자를 이용하여 조직을 채취하여 CLO검사를 시행하였고, 전정부, 체부 및 저부에서 조직을 채취하여 Cresyl-Violet 염색을 시행하여 이중 한 가지 검사라도 양성이면 *H. pylori* 양성으로 판정하였다. **결과:** 위궤양 환자 52명 중 *H. pylori* 양성은 출혈성 궤양에서는 20명 중 11명(55.0%)이었고 비출혈성 위궤양은 32명 중 27명(84.4%)으로 출혈성 위궤양 환자에서 유의하게 낮은 유병률을 보였다($p<0.05$). 십이지장궤양 49명 중 *H. pylori* 양성은 출혈성 십이지장궤양은 16명 중 11명(68.8%)이었고 비출혈성 십이지장궤양 33명 중 27명(81.8%)으로 출혈성 십이지장궤양에서 더 낮은 빈도를 보이나 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 출혈성 위궤양과 십이지장궤양 모두에서 *H. pylori* 감염 여부에 상관없이

Forrest 분류 제 2형이 가장 많았으나 통계적 유의성은 없었다. **결론:** *H. pylori* 감염은 소화성 궤양의 출혈과는 연관이 없으며 특히 위궤양에서 출혈을 일으키는 데 영향을 미치지 않는 것으로 생각되며, 출혈 양상과도 특별한 상관관계가 없었다.

색인단어: *Helicobacter pylori*, 소화성 궤양, 출혈

참 고 문 헌

- Tytgat GN, Noach LA, Rauws EA. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:127-139.
- The Urogast study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 1993;341:1359-1362.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-1271.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1992;87:1716-1727.
- Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion 1994;55:19-23.
- Graham DY. Complications. In: Bennett JC, Plum F, ed. Cecil textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:672-674.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drug. Ann Intern Med 1991;115:787-796.
- Hosking SW, Yung MY, Chung SC, Li AKC. Differing prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding and nonbleeding ulcer. Gastroenterology 1992; 102(abstr):A85.
- Pilotto A, Leandro G, Dimario F, Franceschi M, Bozzola L, Valerio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. Dig Dis Sci 1997;42:

- 586-591.
10. Kadayifci A, Simsek H. Do *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer have an increased risk of bleeding? Am J Gastroenterol 1995;90:1901.
 11. Jensen DM, You S, Pelayo E, Jensen ME, CURE Hemostasis Group. The prevalence of *Helicobacter pylori* and NSAID use in patients with severe UGI hemorrhage and their potential role in recurrence of ulcer bleeding. Gastroenterology 1992;102(abstr): A90.
 12. Heldwein W, Schreiner J, Pedrazzoli J, Lehnert P. Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? Endoscopy 1989;21:258-262.
 13. Hollander D. Gastrointestinal complication of non-steroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. Am J Med 1994;96:274-281.
 14. Hu PJ, Li YY, Chen MH, et al. *Helicobacter pylori* associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and low prevalence of gastric cancer in developing nation. Gut 1995;36:198-202.
 15. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. Am J Med 1996;100(suppl 5):S2S-S7S.
 16. Al-Assi MT, Genta RM, Karttunen TJ, Graham DY. Ulcer site and complications: relation to *Helicobacter pylori* infection and NSAID use. Endoscopy 1996;28:229-223.
 17. 장명국, 김학양, 이자영 등. *Helicobacter pylori* 감염이 소화성 궤양 출혈에 미치는 영향. 대한소화기학회지 1998;31:451-462.
 18. Hudson N, Balsitis M, Filipowicz F, Hawkey CJ. Effect of *Helicobacter pylori* colonization on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1993;34: 748-751.
 19. Buckley M, Dumas R, Maes B, Hastier P, Caroli-Bosc FX, Delmont JP. Bleeding ulcer: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gastrointest Endosc 1997;46:287-288.
 20. 대한 *Helicobacter pylori* 연구회. 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. 대한소화기학회지 1998;32:275-289.