

ORIGINAL ARTICLE

헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 재발에 미치는 영향

송지현, 양선영, 임주현, 최지민, 김상균¹

서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 내과, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소¹

The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Metachronous Neoplasm after Endoscopic Resection for Gastric Dysplasia

Ji Hyun Song, Sun Young Yang, Joo Hyun Lim, Ji Min Choi and Sang Gyun Kim¹

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Background/Aims: *Helicobacter pylori* (Hp) infection is an important risk factor for gastric carcinogenesis. Although several studies have investigated the effect of Hp eradication on the development of metachronous neoplasm after endoscopic resection of the gastric dysplasia, the evidence is still insufficient to make a clear conclusion. The aims of this study was to evaluate the risk factors for the development of metachronous neoplasm after endoscopic resection of gastric dysplasia and to investigate the effect of Hp eradication.

Methods: Between 2005 and 2011, a total of 887 patients underwent endoscopic resection for gastric dysplasia. Among them, 521 patients who had undergone tests for Hp infection and been followed-up for at least one year were included in the final analyses. Of the 292 Hp-positive patients, 116 patients were successfully eradicated, while 176 failed or did not undergo eradication.

Results: During a mean follow-up of 59.1 months (range 12-125 months), metachronous neoplasm had developed in 63 patients (12.1%, dysplasia in 38, carcinoma in 25). In multivariate analyses, age ≥ 65 (hazard ratio [HR]=2.247, 95% confidence interval [CI] 1.297-3.895), tumor size (HR=1.283, 95% CI 1.038-1.585), synchronous lesion (HR=2.341, 95% CI 1.244-4.405), family history of gastric cancer (HR=3.240, 95% CI 1.776-5.912), and smoking (HR=1.016, 95% CI 1.003-1.029) were risk factors for metachronous neoplasm after endoscopic resection of gastric dysplasia. However, Hp eradication was not associated with metachronous neoplasm (HR=0.641, 95% CI 0.297-1.384).

Conclusions: Hp eradication was not shown to be associated with the development of metachronous cancer after endoscopic resection of gastric dysplasia. (Korean J Gastroenterol 2017;70:27-32)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Metachronous neoplasm; Precancerous condition; Endoscopic mucosal resection

서론

헬리코박터 파일로리 감염은 위 점막에 만성 염증을 일으키고 위축성 위염, 장상피 화생, 이형성의 단계를 거쳐 위암을

발생시키는 것으로 알려져 있다.¹ 위암 발생의 위험인자로서 헬리코박터 파일로리에 대한 관심이 높아지면서 제균 치료의 효과에 대한 많은 연구가 있었고, 헬리코박터 파일로리 감염 초기에 제균 치료를 하는 경우에는 위암의 발생률을 낮추는

Received April 17, 2017. Revised May 16, 2017. Accepted May 26, 2017.

© This is an open access article 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.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 양선영, 06236, 서울시 강남구 테헤란로 152, 서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 내과

Correspondence to: Sun Young Yang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, 152 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06236, Korea. Tel: +82-2-2112-5632, Fax: +82-2-2112-5794, E-mail: syyang@snuh.org

Financial support: This work was supported by a grant from Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine.

Conflict of interest: None.

효과가 있었으나, 장상피 화생, 이형성 등 전암성 병변이 동반된 경우에는 제균 치료로 인한 위암 예방 효과가 뚜렷하지 않았다.²⁻⁴

조기 위암의 내시경 절제술 이후 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과에 대한 무작위 대조군 연구에서는 544명의 조기 위암 환자에서 내시경 절제술 후 3년간 추적 관찰하였을 때 제균 치료를 한 군에서 이시성 위암의 발생률이 낮았음을 보고하였다.⁵ 반면, 901명의 위선종 또는 조기 위암 환자를 대상으로 한 다른 전향적 무작위 대조군 연구에서는 평균 3년간의 추적 관찰 기간 동안 양군 간의 이시성 위암의 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았다.⁶ 또한 268명을 대상으로 제균 치료의 장기 효과를 보고한 후향 연구에서는 조기 위암의 내시경 절제술 후 1.1-11.1년간의 추적 기간 동안 이시성 위암은 14.3%에서 발생하였으나, 지속 감염군과 제균 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고,⁷ 1,258명을 대상으로 한 다른 후향 코호트 연구에서도 내시경 절제 후 발생한 이시성 위암은 헬리코박터 파일로리 제균 여부와 관련성을 보이지 않았다.⁸

위암이 발생하기 전 이형성 단계에서 헬리코박터 파일로리 제균치료가 이시성 위 종양의 발생에 미치는 영향에 대해서는 몇몇 연구가 발표된 바 있지만^{9,10} 위암 연구에 비해 상대적으로 자료가 충분하지 않아 아직까지 확실한 결론은 나지 않은 상태이다. 이에 본 연구에서는 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 재발에 영향을 주는 위험인자들을 알아보고, 특히 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과를 장기간의 추적 검사 자료를 통해 분석해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

서울대학교병원에서 2005년부터 2011년까지 위 이형성으로 진단받고 내시경 점막 절제술(endoscopic mucosal resection) 또는 내시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection)을 시행 받은 887명의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 이 중 추적 검사 기간이 1년 미만이었던 경우와 헬리코박터 파일로리 감염 여부 및 제균 치료력을 확인할 수 없었던 경우는 제외하였다.

병변의 위치는 상부(분문부, 위저부, 위체상부), 중부(위체중부, 위체하부, 위각부), 하부(전정부, 유문부)로 분류하였고, 병변의 크기는 절제한 후의 장경을 기준으로 하였으며, 절제된 표본의 가장자리에 종양세포가 존재하지 않는 경우를 완전 절제로 판단하였다. 불완전 절제의 경우에는 다시 내시경 절제술을 시행하거나 아르곤 플라즈마 응고술(argon plasma coagulation)을 이용하여 잔존 병변을 치료하였다. 병변의 조직

병리학적 등급은 revised Vienna classification에 따라 저도 이형성과 고도 이형성으로 분류하였다. 내시경 절제 시와 추적 내시경 시 각각 전정부와 체부에서 조직을 채취하여 updated Sydney system에 근거하여 장상피 화생을 진단하였고, 급속 요소분해효소 검사(rapid urease test)와 Giemsa 염색을 통해 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 함께 평가하였다. 헬리코박터 파일로리는 급속 요소분해효소 검사나 조직 검사에서 하나 이상 양성을 보이는 경우 감염 양성으로 판정하였고, 제균 성공 여부는 마지막 추적 내시경 시점의 결과로 판단하였다. 제균 치료는 3제요법으로 프로톤펌프 억제제 표준 용량, 아목시실린 1,000 mg, 클래리스로마이신 500 mg을 하루 2번씩 7일간 복용하도록 하였고, 3제요법이 실패한 경우에는 4제요법인 프로톤펌프 억제제(표준 용량, 하루 2번), 비스무스(150 mg, 하루 2번), 테트라사이클린(500 mg, 하루 4번), 메트로니다졸(500 mg, 하루 3번)로 7일간 치료하였다.

모든 환자들은 이형성에 대한 내시경 절제술을 받은 이후 매년마다 추적 내시경 검사를 받았고, 잔존 종양 또는 이시성 종양이 의심되는 경우 조직 검사로 확인하였다. 절제된 부위 외의 다른 부위에 종양이 발견된 경우 1년 이내에 진단된 병변은 동시성 병변으로 판단하였고, 1년 이후에 진단된 병변은 이시성 병변으로 판단하였다. 흡연량은 갑년(pack-year)으로 평가하였고, 음주량은 일일 알코올 섭취량으로 평가하였으며, 술 한 잔당(맥주 200 mL, 소주 50 mL, 와인 120 mL, 양주 30 mL) 알코올 양을 10 g으로 가정하여 계산하였다. 본 연구는 서울대학교병원 연구윤리위원회의 승인을 받아 시행되었다(Institutional Review Board Number: H-1606-100-771).

2. 통계 분석

연속 변수는 평균과 표준편차로 표시하고 Student's t-test로 분석하였으며, 범주형 변수는 백분율로 표시하고 Pearson's chi-square test로 분석하였다.

이시성 재발의 위험인자 분석은 Cox 회귀분석을 이용하여 hazard ratio (HR)와 95% confidence interval (CI)을 계산하였다. 이시성 종양의 누적 발생률은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존분석을 하였다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 영향을 평가하기 위해 비감염군을 대조군으로 설정하여 제균군과 비제균군 각각의 위험도를 비교하였다.

p-value가 0.05 미만이거나 95% CI에 1이 포함되지 않는 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 통계 분석은 SPSS version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하여 시행되었다.

결 과

1. 환자 특성

총 887명의 환자에서 추적 기간이 1년 미만인 256명과 헬리코박터 파일로리 감염 여부 및 제균력이 확인되지 않은 11명을 제외한 521명이 최종 분석에 포함되었다. 이 중 헬리코박터 파일로리 양성을 보인 292명 중 116명에서 제균이 이루어졌고, 176명에서는 제균 치료를 받지 않았거나 제균에 실패

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population

	Total (n=521)
Age, years	60.96±8.00
<65	326 (62.6)
≥65	195 (37.4)
Sex	
Female	197 (37.8)
Male	324 (62.2)
Hp status	
No infection	229 (44.0)
Eradicated	116 (22.3)
Not eradicated	176 (33.8)
Location	
Upper third	12 (2.3)
Middle third	215 (41.3)
Lower third	294 (56.4)
Size (cm)	1.43±1.00
Synchronous lesion	
No	464 (89.1)
Yes	57 (10.9)
Histological grade	
Low grade dysplasia	386 (74.1)
High grade dysplasia	135 (25.9)
Endoscopic resection	
EMR	10 (1.9)
ESD	511 (98.1)
Intestinal metaplasia, initial	
No	53 (10.3)
Yes	463 (89.7)
Family history of GC	
No	438 (85.4)
Yes	75 (14.6)
Smoking (pack-year)	9.29±16.73
0	346 (68.9)
<20	42 (8.4)
≥20	114 (22.7)
Alcohol (g/d)	10.16±22.68
Follow up period (months)	59.11±28.98
Metachronous neoplasm	63 (12.1)
Dysplasia	38 (60.3)
Carcinoma	25 (39.7)

Data represent means±standard deviations for continuous variables and numbers (%) for categorical variables.

Hp, *Helicobacter pylori*; EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection; GC, gastric cancer.

하였다. 229명의 환자에서는 감염 음성의 결과를 보였다.

전체 521명 대상자의 평균 추적 기간은 59.1개월(범위 12-125개월)이었고, 이시성 종양이 발생한 경우는 모두 63명(12.1%)이었으며, 이 중 이형성은 38명(60.3%), 위암은 25명(39.7%)이었다(Table 1). 이시성 종양군은 대조군보다 고령의 비율이 높았고(65세 이상, 54.0% vs. 35.2%, $p=0.004$), 병변의 크기가 더 컸으며(1.88 cm vs. 1.37 cm, $p<0.001$), 동시성 병변이 동반된 경우가 의미 있게 많았다(23.8% vs. 9.2%, $p<0.001$). 흡연량(15.89갑년 vs. 8.42갑년, $p=0.001$)과 음주량(16.08 g/d vs. 9.35 g/d, $p=0.031$)도 이시성 종양군에서 더 높게 나타났다. 그러나 헬리코박터 파일로리 감염 및 제균 여부는 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

2. 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 종양의 위험인자

이시성 종양의 위험인자 분석을 위한 단변량 분석에서는 65세 이상의 고령(HR=2.425, 95% CI 1.474-3.987), 종양의 크기(HR=1.430, 95% CI 1.192-1.714), 동시성 병변(HR=2.791, 95% CI 1.562-4.988), 장상피 화생(HR=7.956, 95% CI 1.103-57.401), 위암의 가족력(HR=2.755, 95% CI 1.594-4.761), 흡연량(HR=1.017, 95% CI 1.006-1.029)이 이시성 종양의 위험도를 증가시키는 것으로 나타났다. 헬리코박터 파일로리는 제균군(HR=0.498, 95% CI 0.239-1.036)과 비제균군(HR=0.709, 95% CI 0.406-1.240) 모두에서 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 2).

다변량 분석에서는 65세 이상의 고령(HR=2.247, 95% CI 1.297-3.895), 종양의 크기(HR=1.283, 95% CI 1.038-1.585), 동시성 병변(HR=2.341, 95% CI 1.244-4.405), 위암의 가족력(HR=3.240, 95% CI 1.776-5.912), 흡연량(HR=1.016, 95% CI 1.003-5.912)이 이시성 종양의 위험인자로 분석되었고, 헬리코박터 파일로리 제균 여부는 의미 있는 결과를 보이지 않았다(HR=0.641, 95% CI 0.297-1.384) (Table 3).

3. 헬리코박터 파일로리 제균 여부와 이시성 종양의 발생률

이시성 종양의 전체 누적 발생률은 5년에 11.1%, 10년에 22.7%였다. 헬리코박터 파일로리 감염 및 제균 여부에 따른 누적 발생률은 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.127$) (Fig. 1).

고 찰

본 연구는 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 종양의 발생을 예방할 수 있을지에 대한 후향적 연구로서, 제균 효과를 비교하기 위해 비감염군을 대조군으로 하여 제균군과 비제균군의 위험도를 평가하였다. 평균 5년의 추적 기간 중 총 63명에서 이시성 종양이 발생

Table 2. Associated Factors for Metachronous Neoplasm of Gastric Dysplasia

	Metachronous neoplasm (-) (n=458)	Metachronous neoplasm (+) (n=63)	p-value	HR ^a	95% CI ^a
Age			0.004 ^b		
<65	297 (64.8)	29 (46.0)		Reference	
≥ 65	161 (35.2)	34 (54.0)		2.425	1.474-3.987
Sex			0.059 ^b		
Female	180 (39.3)	17 (27.0)		Reference	
Male	278 (60.7)	46 (73.0)		1.583	0.907-2.762
Hp status			0.104 ^b		
No infection	194 (42.4)	35 (55.6)		Reference	
Eradicated	107 (23.4)	9 (14.3)		0.498	0.239-1.036
Not eradicated	157 (34.3)	19 (30.2)		0.709	0.406-1.240
Location			0.230 ^b		
Upper third	9 (2.0)	3 (4.8)		Reference	
Middle third	186 (40.6)	29 (46.0)		0.527	0.160-1.734
Lower third	263 (57.4)	31 (49.2)		0.388	0.118-1.270
Size (cm)	1.37±0.93	1.88±1.32	<0.001 ^c	1.430	1.192-1.714
Synchronous lesion(s)			<0.001 ^b		
No	416 (90.8)	48 (76.2)		Reference	
Yes	42 (9.2)	15 (23.8)		2.791	1.562-4.988
Histological grade			0.102 ^b		
Low grade dysplasia	334 (72.9)	52 (82.5)		Reference	
High grade dysplasia	124 (27.1)	11 (17.5)		0.539	0.160-1.734
Intestinal metaplasia			0.017 ^b		
No	52 (11.5)	1 (1.6)		Reference	
Yes	402 (88.5)	61 (98.4)		7.956	1.103-57.401
Family history of GC			0.001 ^b		
No	393 (87.3)	45 (71.4)		Reference	
Yes	57 (12.7)	18 (28.6)		2.755	1.594-4.761
Smoking (pack-year)	8.42±15.69	15.89±22.25	0.001 ^c	1.017	1.006-1.029
Alcohol (g/d)	9.35±21.38	16.08±30.11	0.031 ^c	1.006	0.998-1.014
Follow up period (months)	60.66±29.41	47.84±22.80	0.001 ^c	-	-

Data represent means±standard deviations for continuous variables and numbers (%) for categorical variables.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Hp, *Helicobacter pylori*; GC, gastric cancer.

^aUnivariate analyses of risk factors for metachronous neoplasm by Cox regression analysis; ^bStatistical analysis was performed by Pearson's chi-square; ^cStatistical analysis was performed by Student's t-test.

Table 3. Risk Factors for Metachronous Cancer after Endoscopic Resection of Gastric Dysplasia

	HR ^a	95% CI ^a
Age ≥65	2.247	1.297-3.895
Male sex	1.047	0.557-1.970
Hp status		
No infection	Reference	
Eradicated	0.641	0.297-1.384
Not eradicated	1.103	0.601-2.026
Size (cm)	1.283	1.038-1.585
Synchronous lesion(s)	2.341	1.244-4.405
Intestinal metaplasia	4.884	0.669-35.663
Family history of GC	3.240	1.776-5.912
Smoking (pack-year)	1.016	1.003-1.029

Hp, *Helicobacter pylori*; GC, gastric cancer.

^aMultivariate analyses adjusted for age, sex, Hp status, size, synchronous lesion(s), intestinal metaplasia, family history of gastric cancer, and smoking.

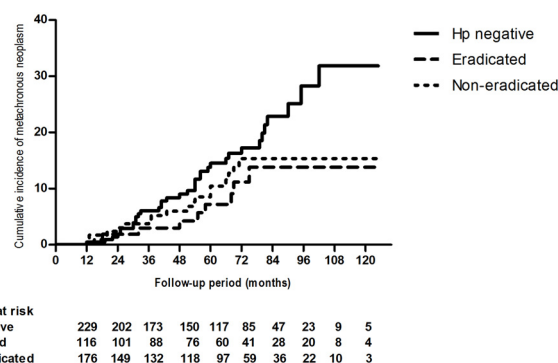


Fig. 1. Cumulative incidence rate of metachronous tumor (Kaplan-Meier survival curve). There was no significant difference of cumulative incidence rate of metachronous tumor in accordance with the status of *Helicobacter pylori* (Hp) infection.

하였는데, 이시성 종양의 누적 발생률은 비감염군에서 가장 높게 나타났고, 비제균군보다 제균군이 낮았으나 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.127$). 7년 이후에 발생한 이시성 종양은 3건이 있었는데, 모두 비감염군에서 발생한 경우였다. 비감염군에서 이시성 종양 발생이 많았던 이유로는 헬리코박터 파일로리 위음성으로 인해 감염군이 비감염군으로 잘못 분류되었을 가능성이 있다. 본 연구에서 헬리코박터 파일로리 감염의 진단은 각각 전정부와 체부에서 채취한 조직으로 급속 요소분해효소 검사와 Giemsa 염색을 통한 조직병리 검사로 시행하였는데, 진행된 위축성 위염이나 장상피 화생이 동반된 경우 헬리코박터 파일로리가 생존하기 어려운 환경이 되어 위 내 분포가 달라졌거나 소멸되었을 가능성이 있다.^{11,12} 또한 비감염군 중 일부에서는 과거 헬리코박터 파일로리 감염이 있었으나 다른 이유로 인한 항생제 복용으로 제균이 된 경우가 포함되었을 수도 있다.

최근 내시경 절제술 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이시성 위암 발생에 미치는 영향을 알아보기 위해 발암 관련 분자 표지자(molecular markers related to carcinogenesis)를 분석한 무작위 대조 실험 결과가 발표되었다.¹³ 이 연구에서는 장상피 화생이 동반된 위 점막에서 미세부수체 불안정성(microsatellite instability), hMLH1, CDKN2A, APC 유전자의 메틸화 상태, 단클론 항체(monoclonal antibody) Das-1의 반응성과 같은 발암 관련 분자 표지자를 평가하였고, 헬리코박터 파일로리 감염 양성인 대상자를 제균군과 비제균군으로 나누어 1년 뒤에 분자 표지자를 다시 평가한 결과 제균군과 비제균군에서 분자 표지자의 의미 있는 차이를 보이지 않았다.¹³ 즉, 발암 과정과 관련된 분자 수준에서의 변화는 제균 치료로 인해 호전되지 않았다는 것으로, 결국 제균 치료가 이시성 위암의 발생을 예방하는 효과가 뚜렷하지 않았다는 뜻이다. 이는 제균군과 비제균군에서 이시성 종양 발생률에 차이를 보이지 않았던 우리 연구의 결과와 유사한 것으로 볼 수 있다.

본 연구의 결과와는 달리 최근 282명의 위 이형성 환자를 대상으로 한 후향 연구에서는 내시경 절제술 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이시성 종양의 발생을 줄일 수 있었다는 결과를 발표하였다.¹⁰ 이 연구에서는 이시성 종양이 발생한 기간을 6-85개월로 보고하였는데, 발생 기간이 1년 미만으로 짧은 경우에는 동시성 병변도 포함되었을 가능성도 있다. 반면 본 연구에서는 동시성 병변을 배제하기 위해 내시경 절제술 후 1년 이내에 진단된 종양은 분석에 포함하지 않았으며, 전체 추적 검사 기간이 12-125개월로서 보다 장기간의 추적 검사를 포함하고 있어 분석 결과에 차이를 보인 것으로 생각된다.

이시성 종양의 위험요인에 대한 다변량 분석에서는 65세

이상의 고령($HR=2.247$, 95% CI 1.297-3.895), 종양의 크기($HR=1.283$, 95% CI 1.038-1.585), 동시성 병변($HR=2.341$, 95% CI 1.244-4.405), 위암의 가족력($HR=3.240$, 95% CI 1.776-5.912), 흡연량($HR=1.016$, 95% CI 1.003-1.029)이 의미 있는 위험인자로 나타났다. 헬리코박터 파일로리 감염에 의한 염증 반응은 위 점막에 이상 DNA 메틸화(aberrant DNA methylation)를 일으키고, 이러한 메틸화의 축적이 위암 발생의 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다.^{14,15} 다수의 병변이 있는 경우에는 단일 병변에 비해 위 점막의 메틸화 정도가 심하고, 따라서 이시성 위암의 발생 위험도 또한 높아질 수 있다.^{16,17} 이는 동시성 병변이 있는 경우 이시성 위암의 위험도가 높게 나타난 본 연구의 결과와 일치하는 것으로 볼 수 있다.

내시경 절제술로 치료한 위 종양 환자에서 이시성 종양의 누적 발생률은 연간 0.9-3.6% 정도로 보고되고 있다.¹⁸⁻²⁰ 본 연구에서도 이시성 종양의 누적 발생률이 5년에 11.1%, 10년에 22.7%로 시간에 따라 증가하는 양상을 보였다. 최근 내시경 절제술을 시행한 조기 위암 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료 이후 이시성 위암의 발생률을 보고한 대규모 코호트 연구 결과에서는 이시성 위암의 11%가 제균 치료 후 5년이 경과한 이후에 발생하였다.¹⁶ 따라서 내시경 절제술 이후에도 지속적인 내시경 추적 검사가 매우 중요할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적 연구의 제한점이 있으나, 위 이형성 환자만을 대상으로 한 대규모 연구로서 장기간의 추적 검사 자료를 분석하였다는 점에서 강점이 있다고 하겠다. 결론적으로, 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 종양 발생을 예방하는 효과는 뚜렷하지 않았다. 이외에 65세 이상의 고령, 종양의 크기가 큰 경우, 동시성 병변, 위암 가족력, 흡연력은 이시성 위암의 위험도를 증가시킬 수 있으므로 내시경 절제술 후 지속적인 내시경 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 헬리코박터 파일로리 감염은 위암 발생의 중요한 위험인자로 알려져 있다. 그러나 위암의 전구 병변인 이형성 환자에서 제균 치료가 이시성 종양의 발생을 줄일 수 있는지에 대해서는 아직 연구가 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 재발에 영향을 주는 위험인자들을 알아보고, 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과를 장기간의 추적 검사 자료를 통해 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법: 2005년부터 2011년까지 위 이형성으로 내시경 절제술을 받았던 887명 중 헬리코박터 파일로리 감염 여부가 확인되지 않았거나 추적 기간이 1년 미만인 경우를 제외한 521명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이 중 292명에

서 감염 양성이었고, 116명에서 제균이 이루어졌으며, 176명에서는 제균 치료를 받지 않았거나 제균에 실패하였다.

결과: 평균 추적 기간은 59.1개월(범위 12-125개월)이었고, 63명(12.18%)에서 이시성 종양이 진단되었다. 다변량 분석에서는 65세 이상의 고령(HR=2.247, 95% CI 1.297-3.895), 종양의 크기(HR=1.283, 95% CI 1.038-1.585), 동시성 병변(HR=2.341, 95% CI 1.244-4.405), 위암의 가족력(HR=3.240, 95% CI 1.776-5.912), 흡연량(HR=1.016, 95% CI 1.003-1.029)이 이시성 종양의 위험인자로 분석되었다. 그러나 헬리코박터 파일로리 감염 및 제균 여부는 이시성 위암의 발생과 유의한 관련성을 보이지 않았다(HR=0.641, 95% CI 0.297-1.384).

결론: 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위 이형성의 내시경 절제술 후 이시성 종양 발생을 줄이는 효과는 뚜렷하지 않았다. 이외에 65세 이상의 고령, 종양의 크기, 동시성 병변, 위암의 가족력 및 흡연력은 이시성 위암 발생의 위험요인으로, 내시경 절제술 후 지속적인 내시경 추적 검사가 필요하다.

색인단어: 헬리코박터 파일로리; 이시성 위암; 전암성 병변; 내시경적 점막 절제술

REFERENCES

- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-3560.
- 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.
- Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009;137:1641-1648.e1-e2.
- 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.
- 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.
- 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.
- Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:39-46.
- Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013;62:1425-1432.
- 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.
- 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. eCollection 2015.
- Rugge M, Di Mario F, Cassaro M, et al. Pathology of the gastric antrum and body associated with helicobacter pylori infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? *Histopathology* 1993;22:9-15.
- Kobayashi M, Hashimoto S, Mizuno K, et al. Therapeutic or spontaneous helicobacter pylori eradication can obscure magnifying narrow-band imaging of gastric tumors. *Endosc Int Open* 2016;4:E665-E672.
- Kawanaka M, Watari J, Kamiya N, et al. Effects of helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic treatment: analysis of molecular alterations by a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2016;114:21-29.
- Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, et al. Inflammatory processes triggered by helicobacter pylori infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2010;70:1430-1440.
- Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007;128:683-692.
- Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful helicobacter pylori eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer* 2016;19:911-918.
- Nakajima T, Maekita T, Oda I, et al. Higher methylation levels in gastric mucosae significantly correlate with higher risk of gastric cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2317-2321.
- Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2014;109:60-67.
- Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2016;83:1176-1183.
- Cho CJ, Ahn JY, Jung HY, et al. The incidence and locational prediction of metachronous tumors after endoscopic resection of high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017;31:389-397.