

REVIEW ARTICLE

헬리코박터 파일로리 제균에 의한 위축성 위염과 장상피화생의 가역성

윤기철^{1,2}, 김나영^{1,3}

분당서울대학교병원 내과¹, 원광대학교 의과대학 산본병원 내과², 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소³

Reversibility of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia by Eradication of *Helicobacter pylori*

Kichul Yoon^{1,2} and Nayoung Kim^{1,3}

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital¹, Seongnam; Department of Internal Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital², Gunpo; Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Korea

Although there are many guidelines recommending *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy for atrophic gastritis (AG) and intestinal metaplasia (IM), there have been contradictory reports regarding the reversibility of precancerous lesions such as AG and IM after eradication of *H. pylori*. There have been many reports that AG seems to improve upon eradication of *H. pylori* to some extent. In contrast, IM has been regarded as 'the point of no return' according to previous reports. However, as recent studies have suggested the improvement of intestinal metaplasia as well, early eradication therapy for reversible histological status is important and necessary for the prevention of gastric cancer. In this review, we focused on the progress of gastritis resulting in AG and IM mainly by *H. pylori*, the relationship of AG and IM with gastric cancer, the subtype of IM, and the reversibility of AG and IM by eradication of *H. pylori*. Finally, we introduced the recent extension of indications for *H. pylori* eradication with coverage by medical insurance, which was published by the Korean Ministry of Health and Welfare in January 2018. (Korean J Gastroenterol 2018;72:104-115)

Key Words: Atrophic gastritis; Intestinal metaplasia; *Helicobacter pylori*

서론

위축성 위염은 염증으로 인한 위점막세포의 소실로 위점막의 두께가 얇아져 유발되며, 내시경적으로는 얇아진 점막을 통하여 점막하 혈관이 잘 관찰되는 특징을 보인다.^{1,2} 장상피화생은 이러한 염증으로 소실된 위상피세포가 소장 또는 대장 세포로 대체되는 현상으로 내시경적으로는 울퉁불퉁한 표면으로 관찰된다.³ 위염의 조직학적 진단에는 Sydney 분류법이 가장 널리 사용되며, 위염의 정도를 4단계로 표기한다(Fig. 1).¹

또한 조직 검사는 위의 각각 다섯 부위에서 시행할 것이 권장되고 있다(Fig. 2).¹ 하지만 위축성 위염과 장상피화생이 초기에는 위점막 일부분에만 나타나는 특징상, 전체를 반영하기 힘든 작은 생검 조직 검사에 대한 보완을 위하여 위축성 위염의 생체표지자로 알려지고 있는 펩시노겐(pepsinogen) I/II ratio가 사용되기도 한다.⁴ 조직 검사를 기준으로 할 때 내시경적 위축성 위염 진단의 민감도와 특이도는 전정부에서 61.5%, 57.7% 정도로 낮았지만,⁵ 펩시노겐 I/II 비율은 내시경적 위축성 위염이 심해질수록 뚜렷이 감소하는 결과를 보이며

Received July 30, 2018. Revised August 9, 2018. Accepted August 10, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김나영, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Nayoung Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9397-0406>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

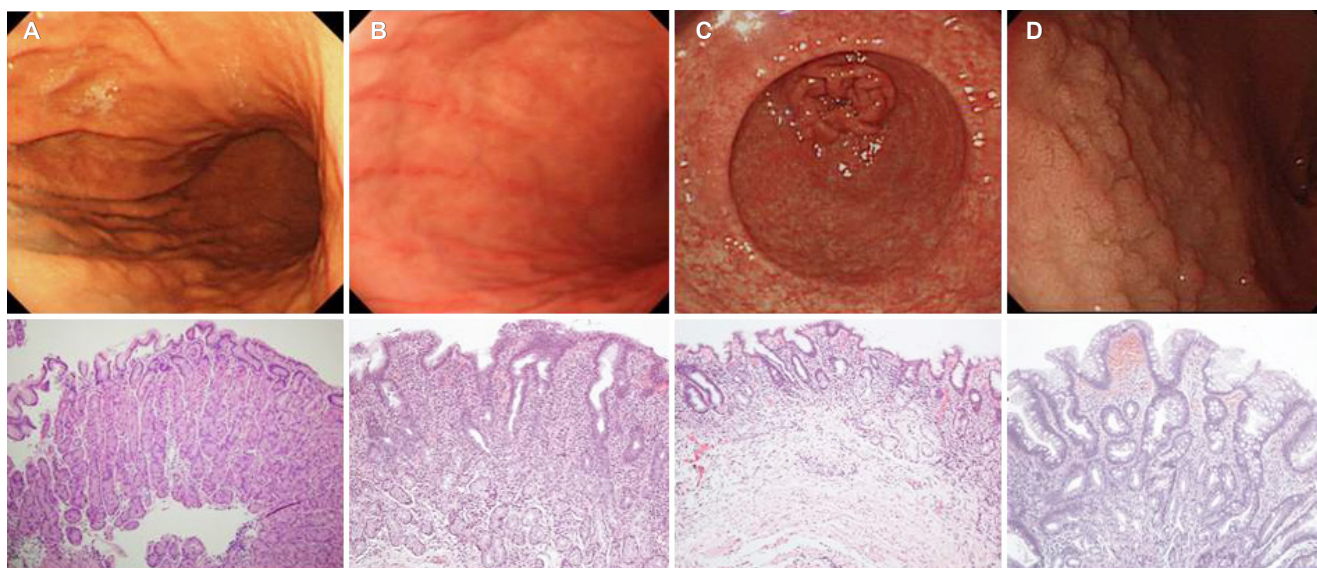


Fig. 1. Classification of gastritis (H&E, ×400). (A) Normal, (B) superficial gastritis, (C) atrophic gastritis, and (D) intestinal metaplasia. Upper panel is endoscopic, and lower panel is histologic finding. Adapted from Park and Kim⁵⁶, with permission from J Cancer Prev.

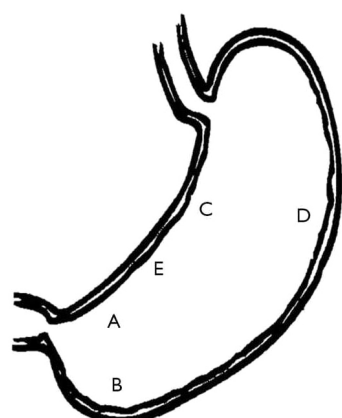


Fig. 2. The optimal gastric biopsy sites recommended by the updated Sydney system. Biopsy specimens are taken at five different sites. (A) Lesser curvature of the antrum. (B) Greater curvature of the antrum. (C) Lesser curvature of the corpus. (D) Greater curvature of the corpus. (E) Incisura angularis.

로($R^2=0.837$; $p<0.001$) 내시경적 진단의 정확도에 대한 평가는 그 기준에 따라 차이를 보인다.⁴ 내시경적인 진단율을 높이기 위하여 최근에는 색소내시경(chromoendoscopy)이나 협대역영상(narrow band imaging)이 이용되기도 하며,⁶ 고해상도 확대 내시경(high-resolution magnifying endoscopy)이 위축성 위염과 장상피화생의 진단에 도움이 된다는 보고들이 있다.⁷

우리나라 보고를 보면 2011년 4,023명을 대상으로 한 전국 다기관 연구에서 내시경적 유병률은 위축성 위염이 40.7%, 장상피화생이 12.5%로 나타났으며 남성에서 여성보다 의미 있게 높게 보고된 바 있다.⁸ 한편 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염은 위축성 위염과 장상피화생의 가장 중요한 위험인자로 알려져 있으며,⁹ 특히 CagA, VacA 등의 독성인자(virulence factor)가 연관되는 것으로 보고되어 있다. 즉 *H. pylori*에 감염된 환자 중에서도 특히 CagA 항체 양성군이 음

성군에 비하여 위축성 위염 및 장상피화생이 의미 있게 높게 나타났던 바 있고,¹⁰ *vacA* 유전자 다형성 중 s1m1형의 위축성 위염 및 장상피화생과의 연관성이 보고되었다.¹¹ 이러한 위축성 위염과 장상피화생은 위암의 전암성 병변으로 알려져 있어,¹² 위축성 위염과 장상피화생에 가장 중요한 원인인 *H. pylori*를 제균하였을 때 이 병변들이 가역적으로 호전되는지에 대한 여러 연구들이 수행되어 왔다. 하지만 현재까지 위축성 위염은 가역성을 보이는 반면 장상피화생은 그렇지 않다는 의견이 지배적이었다.¹³⁻¹⁹ 최근 본 연구팀에서는 548명을 대상으로 *H. pylori* 제균 후 10년까지 추적된 정상군에서의 위축성 위염과 장상피화생의 가역성에 대한 논문을 발표한 바 있고,²⁰ 이후 이러한 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 미치는 요인에 대한 다변량 연구를 시행하여 어떤 요인이 호전에 영향을 미치는지 알아본 바 있다.²¹ 이러한 연구를 바탕으로 본 고에서는 위축성 위염과 장상피화생의 발생 기전과 의미, 위암 발생에 미치는 영향 및 위암 발생 예측에 있어 그 중요성을 살펴보고, *H. pylori* 제균에 의한 가역성에 대하여 알아보고자 한다. 또한 이러한 증거에 기반한 대한의사협회 보험국 및 대한상부위장관·헬리코박터학회 노력에 힘입어 *H. pylori* 제균 대상이 대폭 확대되어 시행되고 있는 2018년 1월 보건복지부 보험 고시에 대하여 소개하고자 한다.

본 론

1. 위암 발생에 있어 위축성 위염과 장상피화생의 중요성

위암은 2015년 기준으로 우리나라에서 29,207명의 환자가

발생하여 모든 암종 중 발생자수 1위를 기록한 국민 건강의 주된 위험 요소이다.²² 조기위암의 5년 생존율은 90%가 넘는 반면 진행성 위암의 5년 생존율은 50% 이하로서, 조기 진단이 무엇보다 중요하다.²³ 위암은 로렌(Lauren)의 분류에 따라 조직학적으로 장형(intestinal)과 미만형(diffuse)으로 나뉘며,²⁴ 장형 위선암의 경우 Correa¹²에 의하여 제시된 위암 발생 모델에 따르면 위염, 장상피화생, 이형성, 암종으로 발전한다는 가설이 잘 알려져 있다.

만성 염증은 세포에 손상을 일으키며 여러 단계의 암성 변화를 거치게 한다.²⁵ 만성 염증과 연관된 전암성 조직에는 호중구, 대식세포, 단핵구, 비만세포, 호산구, 수지상세포, 림프구 등이 존재한다.²⁶ 이러한 염증 세포들은 싸이토카인과 활성 산소, 활성질소 등을 생산함으로써 암성 변화의 개시(Initiation), 촉진(Promotion) 그리고 전이에 관여한다. 이러한 물질들은 산화, 질소화, 할로겐화 등의 화학반응을 통하여 세포 DNA와 RNA, 단백질들을 손상시켜 세포의 변이를 조장하고 조직의 효소와 단백질의 기능을 변형시켜 여러 단계의 암성 변화에 기여한다.²⁷ *H. pylori*에 감염된 조직에서는 특히 활성 산소와 tumor necrosis factor- α 의 역할이 보고되어 왔다.^{28,29} *H. pylori* 감염 자체보다는 *H. pylori*에 의하여 유발된 만성 염증이 위암으로 진행되는 과정을 촉발하는 것으로 보이며, 이것은 *H. pylori*가 없더라도 지속될 수 있는 것으로 생각된다.³⁰

H. pylori 양성 위축성 위염은 위암 발생률에 있어 *H. pylori* 양성인 반면 위축성 위염이 없는 경우에 비하여 4.9배, *H. pylori* 음성인 반면 위축성 위염이 없는 경우에 비하여 14.5배 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{31,32} *H. pylori* 양성인 장상피화생의 경우에도 *H. pylori* 양성인 반면 장상피화생이 없는 경우에 비하여 위암 발생률이 6.4배 증가하고,³¹ 국내 연구에서도 10.9배 증가하는 것으로 보고되어³³ 위축성 위염과 장상피화생은 중요한 전암성 병변으로 간주된다.

2. 위축성 위염 및 장상피화생의 위험인자 및 장상피화생 아형 분류

국내에서 389명의 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 위축성 위염의 위험인자는 *H. pylori* 감염, 나이 61세 이상, *cagA*와 *vacA* m1 양성 등이었다.⁹ 이에 반하여 장상피화생의 위험인자는 *H. pylori* 감염, 61세 이상의 나이, 흡연의 과거력, 자극적인 음식, 직업(무직 혹은 비전문적인 직업), 환자 유전자 *IL10-592 C/A* (A/A에 비하여) 등이었고, *IL6-572G* (C/C에 비하여)는 장상피화생에 대한 보호인자로 확인되었다.⁹ 위축성 위염이 주로 *H. pylori* 감염 내지 그 독성인자에 기인하는데 반하여 장상피화생은 숙주인자가 위험인자라는 점은⁹ 위축성 위염이 장상피화생으로 진행되는 것은 사람에 따라 다를

수 있음을 시사한다 하겠다. 또한 국내에서 시행되었던 4,000명 이상을 대상으로 한 대규모 다기관 연구에서는 위축성 위염의 위험인자로서 40-59세 및 60세 이상의 나이, 남성, *H. pylori* IgG 양성, 장상피화생, 학력(대학졸업 미만) 등으로 확인되었고, 장상피화생의 위험인자로는 40-59세 및 60세 이상의 나이, 남성, *H. pylori* IgG 양성, 위축성 위염, 위암의 직계가족력(first degree relative), 학력(대학졸업 미만), 유제품 섭취 등⁸으로 조직 검사를 기준으로 한 연구⁹와 아주 같지는 않으나 비슷한 면이 있었다. 또한 위암 환자의 직계가족력을 대상으로 한 조직학적 위축성 위염과 장상피화생에 대한 국내의 환자-대조군 연구에서 위암의 직계가족력은 전정부 장상피화생의 위험인자임을 보고하였고, 대조군을 포함한 전체 환자에서는 *H. pylori* 감염이 전정부의 위축성 위염과 장상피화생의 위험인자임을 확인하였다.³⁴ 연령의 증가는 위축성 위염과 장상피화생의 위험인자였고, 자극적인 음식은 전정부 장상피화생의 위험을 증가시키는 것으로 보고되었다.³⁴ 이상의 연구보고를 요약해보면 조직 검사 내지 내시경 검사를 기준으로 한 위축성 위염과 장상피화생에 위험인자로 가장 중요한 인자는 *H. pylori* 감염이고 이에 더하여 위암 직계가족력이 있고 자극적인 음식을 즐기는 40세 이상의 남자가 위암에 걸릴 확률이 높기에 이들에서의 2년 미만 주기의 내시경적 검사가 매우 중요함을 시사하고 있다.

한편 장상피화생은 조직학적으로 그 아형을 I, II, III로 구분한다.³⁵ Type I (혹은 완전형)은 sialomucin, sulfomucin 등을 분비하는 배상세포(goblet cell)가 존재하고, paneth 세포와 성숙한 흡수 세포(absorptive cell) 등의 존재로 특징지어진다.³⁵ Type II (불완전형-sulfomucin 음성)는 sialomucin, sulfomucin 등을 분비하는 배상 세포가 있으면서 paneth 세포가 거의 완전히 소멸하고, 흡수 세포는 nonsulfated mucin을 분비하는 원주상피 세포로 대체된 상태이다.³⁵ Type III (불완전형-sulfomucin 양성)는 type II와 유사하나, 원주상피 세포가 주로 sulfomucin을 분비하는 상태이다.³⁵ 그동안 type III가 위암의 위험과 연관되어 있다는 연구가 있어 왔으나,³⁶ 국내에서 861명의 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 위궤양이나 이형성, 위암 그리고 *H. pylori* 감염 여부 등과 장상피화생 아형간에 뚜렷한 관련성은 찾지 못하였다.³⁷ 대신 type III는 연령 증가와 연관되었으며, *H. pylori* 양성인 이형성 및 위암 환자군에서 type II의 유병률이 높았음을 보고한 바 있다.³⁷

장상피화생의 정확한 발생 기전은 완전히 밝혀져 있지 않으나, 최근의 연구들에서 십이지장에서 직장에 이르는 장관 특이적인 전사인자인 CDX 유전자 발현이 장상피화생과 이형성 및 위암으로의 진행에 중요한 역할을 한다는 가설이 제시되었던 바 있다.³⁸ 정상 위점막에서는 CDX1과 CDX2가 발현

되지 않으나, 위 장상피화생에서는 CDX1과 CDX2의 발현이 관찰되었으며 본 연구자 팀의 연구 결과에 따르면 *H. pylori* 감염군의 위 조직에서 비감염군에 비하여 CDX2의 발현이 유의하게 높았다.³⁹ 또한 장상피화생 정도가 심해짐에 따라 CDX1과 CDX2의 발현이 증가하였고 CDX2는 불완전형 장상피화생에서 의미 있게 높았다.³⁹ 그리고 CDX1은 정상군보다 이형성군에서 높게 발현되었고 CDX1과 CDX2 모두 위암 군에서 정상군보다 높아 실제 위 조직에서의 의미가 확인되었다.³⁹ 또한, *H. pylori* 제균 후 평균 33.7개월간 추적한 연구에서는 체부 장상피화생의 개선이 CDX2 mRNA 발현의 감소와 연관되어 있음을 보고함으로써⁴⁰ 장상피화생과 CDX2의 연관성 및 *H. pylori* 제균에 의한 장상피화생 가역성의 근거를 시사한 바 있다.

3. 위암 발생 예측에 있어서 위축성 위염과 장상피화생의 역할

위축성 위염과 장상피화생은 위암의 전구 병변으로 알려져 있기 때문에, 이를 위암의 조기 발견에 활용하려는 시도가 있어왔다. 조직학적으로 심한 위축성 위염, 위체부에 두드러진 위염이 위암의 위험인자로 알려져 있다.³¹ 그중 Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) 평가 시스템은 Sydney 시스템의 조직학적인 반정량 평가를 이용하여 전정부와 체부의 위치 및 염증 정도를 고려하여 위암의 위험도를 분류한 것으로서 0, I, II는 낮은 OLGA 단계로 낮은 위암 위험도를, III, IV 단계는 높은 위암 위험도를 반영한다는 보고들이 있다.^{41,42} 최근 연구에 따르면 장상피화생 정도를 활용한 Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia assessment (OLGIM)의 높은 관찰자 간 일치도가 보고되었으나, OLGIM만으로는 고위험 환자들을 간과할 위험이 있어 OLGA와 함께 사용할 것이 제안되기도 하였다.⁴³ 또한 *H. pylori* 위염에 관한 교토 국제 합의(Kyoto global consensus)에서도 위암의 위험도는 위축성 위염의 범위 및 정도와 연관되며 위암 발생의 위험도 평가는 OLGA나 OLGIM을 활용하도록 제안되었던 바 있다.⁴⁴ 내시경적 절제술로 이형성이나 위암을 치료한 환자의 이시성(metachronous) 위암 발생의 위험인자를 분석한 국내 논문에서, 위 체부에서의 정상 점막 또는 정도의 장상피화생군에 비하여 중등도나 심한 장상피화생을 가진 군에서 이시성 위암 발생의 hazard ratio는 4.12 (95% CI, 2.3-13.87; $p=0.022$)로 의미 있게 높아, 중등도 이상의 장상피화생이 위암 발생의 위험인자임을 보고한 바 있다.⁴⁵

한편, OLGA 단계는 장형 위암과 관계가 있으나 미만형과는 관계가 없다는 보고가 있었다.⁴⁶ 그러나 미만형 위암의 발생 과정은 장형에 비하여 덜 명확하게 밝혀져 있지만 *H. pylori* 감염은 장형과 미만형 모두에서 연관되어 있고 만성 활동성 위염이 진행되면서 상피 세포의 손상을 주는 과정을 수반

한다는 점에서 암발생 과정에 있어 공통된다.^{47,48}

네덜란드에서 발표된 연구에 따르면, 장상피화생을 진단받고 5년 내에 위암의 발생률은 매년 0.25%였다.⁴⁹ 또한, 장상피화생을 가진 환자는 위암 발생의 위험성이 10배에 이른다는 역학보고도 있었다.⁵⁰ 그리고 중국의 연구에서는 위암 발생의 위험도가 장상피화생의 정도에 따라 OR 17.1에서 29.3에 이른다는 보고가 있었다.⁵¹ 따라서 장상피화생은 매우 중요한 전암성 병변으로 간주되어 추적 위내시경의 적응이 되며, 한국에서는 1년 간격의 추적 위내시경이 권고되고 있다.⁵²

4. *H. pylori* 제균에 의한 위축성 위염과 장상피화생의 가역성

H. pylori 제균은 위암 발생의 위험을 줄인다.⁵³⁻⁵⁵ 그러나 *H. pylori* 제균으로 위축성 위염과 장상피화생이 개선되었는지에 대하여는 다양한 연구들과 상반된 보고들로 인하여 많은 논란이 있어왔다.⁵⁶ 현재까지 고위험군에서 위암 예방을 위하여 전 세계적으로 통일된 가이드라인은 존재하지 않는 실정으로,⁵⁷ 전 세계 및 국내에서 발표된 주요 개별 연구와 메타분석, 그리고 가이드라인 등을 살펴보고자 한다. 아래 기술할 주요 연구들을 비롯하여 제균 후 위축성 위염과 장상피화생의 개선 여부에 관하여 발표된 여러 연구들을 Table 1에 정리하였다.

1) 외국의 주요 전향적 연구 및 대규모 연구

미국에서 2005년 발표된 전향적 무작위 배정 위약 대조 연구는 795명의 환자를 대상으로 수행하였고 3년, 6년 그리고 12년까지 추적 관찰하여 상대적으로 잘 설계된 연구이다. 위축성 위염과 장상피화생은 각각 본 연구에서 고유하게 설정한 조직학적 척도로 평가되었는데, 정상(1)-비위축성 위염(2)-위축성 위염(3)-장상피화생(4)-이형성(5)-위암(6)으로 표현되었다. 제균 치료는 amoxicillin, metronidazole, bismuth로 시행되었다. 제균에 성공한 환자들에서 조직학적 점수는 기저 수치에 비하여 6년째에 0.13 (95% CI, 0.11-0.15), 12년째에 0.59 (95% CI, 0.51-0.67) 감소하였고, 반면 제균 치료를 받지 않은 환자들은 12년째에 0.18 증가한 소견을 보였다(CI not indicated). 치료를 받았지만 12년째에 여전히 감염 상태였던 치료 실패군의 조직학적 점수는 0.19만큼 감소한 소견을 보였다(CI not indicated). 12년째의 조직학적 점수에 대한 제균 치료의 효과는 통계적으로 유의하였으며(기저보다 0.28 감소; 95% CI, 0.18-0.38), 12년째에 *H. pylori* 음성인 군이 양성인 군에 비하여 유의하게 조직학적으로 개선되었다(14.8% 감소; $p=0.001$). 본 연구에서 흥미로운 것은 시간에 대한 제균의 효과인데, 제균 후 첫 6년간의 효과는 12년간 제균 상태가 유지되었을 때의 효과의 10%만 확인된다는 것이다. 이것은 제균의 위염 치유 효과가 시간의 제곱에 비례하여 늘어난다고 설명되고 있으며, 또한 제균 성공 후 재감염된 경우에도 제균이

Table 1. Key Studies on Improvement of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia after Eradication Therapy⁸⁹

Author (year)	Country	Eradication		Follow-up duration (mo)	Histological Improvement			
		Yes	No		AG		IM	
					Antrum	Body	Antrum	Body
Sung et al. (2000) ⁸¹	China	226	245	12	N	N	Y	N
Kim et al. (2000) ⁶¹	Korea	41	16	24	-	-	N	N
Annibale et al. (2000) ¹³	Italy	25	7	6, 12	N	N	N	N
Ohkusa et al. (2001) ⁸²	Japan	115	48	12-15	N	Y	Y	N
Ruiz et al. (2001) ⁸³	Columbia	29	21	72	Y	-	-	-
Ito et al. (2002) ⁸⁴	Japan	22	22	60	Y	Y	Y	Y
Yamada et al. (2003) ¹⁴	Japan	87	29	10-50	N	Y	N	N
Kamada et al. (2003) ⁸⁵	Japan	37	8	36	Y	Y (fundus)	-	-
Wambura et al. (2004) ⁸⁶	Japan	107	11	36	Y	Y	Y ^a	Y
Leung et al. ^b (2004) ⁶⁰	China	220	215	60	-	-	Y	-
Lahner et al. (2005) ¹⁵	Italy	38	36	48-137	N	N	N	N
Lu et al. (2005) ⁸⁷	China	92	87	36	Y	-	N	-
Kamada et al. (2005) ⁸⁸	Japan	1,787	233	12	Y	Y (fundus)	-	-
Mera et al. ^b (2005) ⁵⁸	USA	394	379	36, 72, 144	-	Y	Y	-
You et al. ^b (2006) ⁵⁹	China	827	303	120	-	Y	Y	-
Toyokawa et al. (2010) ¹⁷	Japan	241	19	60	Y	Y	N	N
Lee et al. ^b (2013) ¹⁹	Taiwan	747	94	48	-	Y	N	-
Hwang et al. (2018) ²⁰	Korea	442	91	12, 24, 36, 48, 60-	Y	Y	Y	Y

AG, atrophic gastritis; IM, intestinal metaplasia; mo, month; Y, improvement; N, no improvement.

^aImproved only in lesser curvature, not in greater curvature; ^bNot reported separately for antrum and body.

전혀 안된 경우에 비하여 조직학적 개선의 효과가 있다고 보고되었는데, 균의 양을 줄이는 효과(diminishing bacterial burden) 또는 독성이 약한 균이 살아남았기 때문 등으로 가정되고 있다. 본 연구는 제균에 의하여 위축성 위염과 장상피화생 모두가 개선됨을 보고한 연구라 할 수 있다.⁵⁸

이후 중국에서 2006년 전향적 무작위 배정 위약 대조 연구가 보고된 바 있다. 대상자 3,365명이 무작위 배정되었고 조직학적 점수는 정상(0)-표재성 위염(1)-경도 및 중등도 위축성 위염(2)-심한 위축성 위염(3)-표재성 장상피화생(4)-심부 장상피화생(5)-경도 이형성(6)-중등도 이형성(7)-심한 이형성(8)-위암(9)으로 분류되었다. 제균은 amoxicillin과 omeprazole로 시행되었고 1995년에 제균하고 1999년과 2003년 각각 추적 검사를 시행하였다. 제균 치료는 위약군에 비하여 제균 4년째인 1999년에 심한 위축성 위염, 장상피화생, 이형성, 위암의 유병률을 의미 있게 감소시켰다(OR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95). 제균 8년째인 2003년에는 역시 OR 0.60으로 의미 있는 감소 소견을 보였고(95% CI, 0.47-0.75), 또한 평균적인 조직학적 중등도를 감소시켰으며 전암성 병변들을 회복시켰다.⁵⁹

한편, 장상피화생을 연구 대상으로 중국에서의 2004년 발표된 무작위 배정 위약 대조 전향적 연구가 있었다. 당 연구는 587명을 대상으로 하였으며 기저 위내시경 5년 뒤 추적 검사하였다. 조직학적 점수는 정상(0)-경도(1)-중등도(2)-심한 장상피화생(3)으로 평가되었으며, omeprazole, amoxicillin, clar-

ithromycin 제균 치료를 받은 군에서 위약군에 비하여 장상피화생 진행의 위험도가 의미 있게 감소하였다(OR, 0.63; 95% CI, 0.43-0.93). 제균 성공군과 위약군 중 *H. pylori* 지속 감염군을 비교하였을 때는 장상피화생 진행 위험도가 더욱 감소하였다(OR, 0.48; 95% CI, 0.32-0.74). 치료 여부와 관계없이 *H. pylori* 감염 상태가 5년간 지속된 경우, 장상피화생 진행의 위험도는 의미 있게 높았음이 보고되었다(OR, 2.14; 95% CI, 1.45-3.16). 본 연구는 제균 치료의 장상피화생에 대한 효과를 보고하였다는 의미가 있다.⁶⁰

반면, 제균으로 장상피화생이 개선되지 않았음을 보고한 대만 연구도 있었다. 전체적으로 약 5,000명의 주민을 대상으로 한 대규모 코호트 추적 조사(longitudinal cohort study)로서, 제균 치료 사업이 시행된 2004년을 기준으로 그 이전 1995-2003년과 이후 2004-2008년의 전암성 병변 및 위암의 유병률을 조사하였다. 2004년 제균 치료 사업에는 4,121명이 참가하였고 *H. pylori* 양성 환자 2,598명 중 1,762명이 조직 검사와 제균 치료를 시행받았다. 제균 직전인 2004년을 기준으로 하였을 때 2008년 추적 검사에서 제균으로 인한 위축성 위염 유병률의 비율비(rate ratio)는 22.8% (95% CI, 18.8-27.7; $p < 0.01$)로서, 감소 효과는 77.2% (95% CI, 72.3-81.2)였던 반면, 장상피화생에 대한 감소 효과는 통계적으로 확인되지 않았고 장상피화생의 중등도 점수의 변화도 없었다. 한편, 제균 치료가 시행되지 않았던 5년

기간과 비교하였을 때 위암 발생의 감소 효과는 25% (rate ratio, 0.753; 95% CI, 0.372-1.524)였다. 이는 대규모 연구로서 위축성 위염과 위암 발생에 대한 효과는 있었으나 장상피화생에 대한 개선 효과는 확인하지 못한 연구였다.¹⁹

2) 한국에서 시행된 연구

제균에 따른 위축성 위염과 장상피화생의 변화를 연구한 국내 논문은 드물다. 한국에서 수행된 연구로는 2000년에 발표된 장상피화생에 대한 제균의 효과를 연구한 전향적 연구를 들 수 있다. 양성 소화성궤양 환자를 대상으로 시행되었으며 그중 149명이 *H. pylori* 양성 소견을 보였고 제균 후 최소 1년 이상, 4년까지 추적 관찰하였다. 그중 113명에서 제균에 성공하였고 72명이 십이지장궤양, 41명이 위궤양 환자였다. 제균에 성공한 십이지장궤양 환자에서는 전정부에서 장상피화생이 시간에 따라 줄어드는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($p=0.23$). 체부에서는 제균 이전에도 장상피화생이 거의 없었으므로 제균 후의 변화 또한 없었다고 보고되었다. *H. pylori*에 감염되었으나 제균되지 않은 십이지장궤양군에서는 장상피화생이 추적 검사에서 약간 증가하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성에는 이르지 못하였다($p=0.09$). 제균된 위궤양 환자에서 장상피화생은 전정부($p=0.32$)와 체부($p=0.74$)에서 제균 후 시간에 따라 줄어드는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 본 논문은 통계적 유의성은 확인하지 못하였으나 제균 후 장상피화생이 감소하는 경향 및 제균되지 않은 경우 장상피화생이 증가하는 경향을 보고하여 장상피화생 가역성의 가능성을 제시하였다고 할 수 있다.⁶¹

이후 최근 한국에서 비교적 대규모의 전향적 연구가 발표되었다.²⁰ 위암이나 이형성이 없는 598명의 환자를 대상으로 updated Sydney classification 등급을 최소 1년에서 10년까지 추적 관찰한 것으로, *H. pylori* 양성군과 음성군을 모두 포함하였고 양성군의 경우 제균에 성공한 군과 제균되지 않은 군으로 나누었다.²⁰ *H. pylori* 제균 성공군에서는 모든 추적 시점에서 최초로 비하여 전정부와 체부의 위축성 위염이 통계적으로 의미 있게 감소하였다($p<0.001$).²⁰ 또한 위축성 위염 정도가 1년 추적 시점에서부터 *H. pylori* 음성군과 통계학적인 차이가 없는 수준까지 개선된 것을 확인하였다($p>0.05$; 모든 추적 시점).²⁰ 반면, *H. pylori* 양성군이나 *H. pylori* 미제균군에서는 의미 있는 변화를 보이지 않았다.²⁰ 장상피화생에 있어서도 *H. pylori* 제균군에서는 전정부와 체부 모두에서 1년 추적 후부터 의미 있게 감소하였으나($p<0.001$) 제균 후 2년 추적 때까지는 *H. pylori* 음성군의 정도까지는 미치지 못하였고($p<0.05$; 차이가 있음), 이후 전정부에서 제균 5년 이상 뒤에는 *H. pylori* 음성군의 장상피화생 등급과

통계학적으로 차이가 없는 수준까지 떨어졌으며($p=0.208$), 체부에서는 제균 3년 후부터 *H. pylori* 음성군과 통계학적으로 차이가 없는 수준으로 개선되었다($p=0.08$).²⁰ 이에 더 나아가 *H. pylori* 제균군과 미제균군을 대상으로 다시 분석한 결과, 전정부에서 위축성 위염($p=0.03$)과 장상피화생($p<0.001$)이 미제균군에 비하여 유의하게 개선되었다.²⁰ 체부에서도 역시 위축성 위염($p<0.001$)과 장상피화생($p<0.01$) 모두 제균군에서 미제균군에 비하여 통계적으로 유의한 개선을 보였다.²⁰ Sydney 등급 0까지 개선되는 정도를 분석한 결과, 전정부의 위축성 위염이 1등급 이상이었던 110명의 대상자 중 89명(80.9%)이 0등급까지 개선되었으며, 이에 평균 3.82년이 소요되었다.²⁰ 체부에서도 83.6%의 환자가 0등급까지의 개선을 보였고 이는 유사한 추적 기간(평균 3.94년)에 이루어졌다.²⁰ 장상피화생의 경우 전정부에서 1등급 이상이었던 120명의 환자 중 75명(62.5%)이 0등급으로 개선되었고 추적 기간은 평균 4.33년이 소요되어 위축성 위염보다 오랜 시간이 걸림을 시사하고 있다.²⁰ 체부에서는 평균 4.04년이 소요되었고 67%가 0등급까지의 개선을 달성하였다.²⁰ 결과적으로 위축성 위염이 *H. pylori* 제균에 의하여 완전 소실하는데 걸리는 기간은 전정부($p=0.002$)와 체부($p=0.01$) 모두에서 장상피화생보다 짧았다.²⁰

3) 메타분석

H. pylori 제균에 따른 위점막의 조직학적 변화를 주제로 한 메타분석은 크게 세 번 발표되었다. 먼저 2007년 메타분석에서는 8개의 연구를 대상으로 하였고 1개의 무작위 배정 연구와 7개의 관찰 연구를 포함하였다. *H. pylori* 제균의 위축성 위염에 대한 OR은 전정부에서 0.554 (95% CI, 0.372-0.825; $p=0.004$), 체부에서 0.209 (95% CI, 0.081-0.538; $p<0.001$)였다. 반면 장상피화생에 대한 OR은 전정부에서 0.795 (95% CI, 0.587-1.078; $p=0.14$), 체부에서 0.891 (95% CI, 0.663-1.253)로, 제균 치료가 위축성 위염에 대하여는 개선 효과가 있으나 장상피화생에는 효과가 없었다는 결론을 내렸다.¹⁶ 다음으로 2011년에 발표된 메타분석은 12개의 연구에서 2,658명의 환자를 대상으로 시행되었으며 3개의 무작위 배정 연구와 9개의 코호트 관찰 연구를 포함하였다.¹⁸ *H. pylori* 제균의 위축성 위염에 대한 pooled weighted mean difference (WMD)는 전정부에서 0.12 (95% CI, 0.00-0.23; $p=0.06$), 체부에서 0.32 (95% CI, 0.09-0.54; $p=0.006$)였다.¹⁸ 장상피화생에 대한 WMD는 각각 전정부에서 0.02 (95% CI, -0.12 to -0.16; $p=0.76$), 체부에서 -0.02 (95% CI, -0.05 to -0.02; $p=0.42$)로 보고함으로써 결과적으로 *H. pylori* 제균에 의해서 체부의 위축성 위염만 의미 있게 개선되었음을 보고하였다.¹⁸ *H. pylori* 제균에 의하여 장상피화생의 의미 있는 개선이 보

고되지 않은 앞의 두 메타분석과 달리, 2014년에 발표된 메타 분석은 제균 후 전정부에서 장상피화생 또한 개선이 있었음을 보고한 바 있는데, 분석에는 1개의 무작위 배정 연구와 15개의 단일기관 관찰 연구가 포함되었다.⁶² *H. pylori* 제균의 위축성 위염에 대한 WMD는 전정부에서 0.25 (95% CI, 0.15-0.35; $p<0.05$), 체부에서 0.14 (95% CI, 0.04-0.24; $p<0.05$)로 개선됨을 확인하였다.⁶² 장상피화생의 WMD는 전정부에서 0.23 (95% CI, 0.18-0.29; $p<0.05$)로 제균 후 개선을 보고하였으나, 체부에서는 -0.01 (95% CI, -0.04 to -0.02; $p=0.51$)로 의미 있는 개선을 확인하지 못하였다.⁶² 이 메타분석 저자들이 주장한 연구 설계상의 장점은, 이전 메타분석에 비하여 더 상세한 조직학 점수 체계를 가진 여러 연구들을 포함하였고 구체적으로는 updated Sydney system을 사용하여 세 군데 이상에서 조직 검사를 시행한 보고만을 포함하였다는 점과 OR보다는 연속형 변수에 적합한 WMD를 사용하였다는 점을 강조하고 있다.⁶² 또한 저자들은 가능한 원자료(raw data)를 분석에 반영하고자 하였다고 하며 치료 기간이나 종류에 의한 영향을 배제하고자 하였고 *H. pylori* 제균 성공군을 명확히 구분하고자 하였다는 점을 제시하여 자료 분석의 타당성을 주장하였다.⁶² 위의 세 메타분석을 종합해보면, *H. pylori* 제균은 위축성 위염에 대하여는 개선 효과가 일관되게 보고되고 있으나 장상피화생, 특히 체부의 장상피화생은 개선되지 않았음을 보고하고 있다.

참고로, 위축성 위염과 관련된 메타분석으로서 1,465명의 투여군과 1,603명의 대조군을 대상으로 분석한 결과가 보고되었으며 1개월에서 9년까지 장기간의 프로토펙프저해제 투여가 위축성 위염을 증가시킨다는 결과가 발표되었던 바 있다 (OR, 1.55; 95% CI, 1.00-2.41).⁶³ *H. pylori*에 감염된 산분비점막(oxyntic mucosa)의 표면에서 위산을 감소시킬 경우 *H. pylori* 세균 toxin의 위보호막 침투를 강화시켜 점막 손상을 일으킬 수 있다는 보고가 있어 특히 *H. pylori*에 감염된 위축성 위염 환자에서 장기간의 프로토펙프저해제 투여에 있어서 주의가 필요하겠다.⁶⁴

5. *H. pylori* 제균 시기 및 대상과 관련된 연구

1,630명의 건강보균자를 대상으로 8년간 추적한 중국의 무작위 배정 위약 대조군 연구에서는 위축성 위염, 장상피화생, 이형성 등의 전암성 병변이 없는 경우에서만 제균 치료가 위약군에 비하여 위암 발생률 감소에 효과가 있었으며($p=0.02$), 전암성 병변이 있는 경우에는 제균 치료가 위암 예방 효과를 보이지 않았다고($p=0.67$) 보고되었던 바 있다.⁶⁵ 일본에서 544명의 내시경적 조기위암 치료를 받은 환자군을 대상으로 한 대규모 무작위 배정 연구에서 이시성(metachronous) 위암의 발생 빈도를 추적하였는데 제균군에서 속발성 위암의 발

생 빈도가 유의하게 낮았다(hazard ratio, 0.339; 95% CI, 0.157-0.729; $p=0.003$).⁶⁶ 그러나 일본에서 268명의 환자를 대상으로 발표된 후향적 연구에서는 5년까지는 제균군에서 위암 발생률이 대조군에 비하여 낮았지만($p=0.007$), 최대 11.1년까지 추적에서는(median 3년) 이시성 위암 발생에 있어 제균군과 대조군의 차이가 없었다($p=0.262$). 이시성 위암 발생의 위험인자를 분석한 다변량 로지스틱 회귀 분석에서는 심한 위축성 위염(OR, 2.71; 95% CI, 1.07-7.97; $p=0.036$)이 의미 있는 위험인자였다.⁶⁷ 1,674명의 환자를 14.1년까지(평균 5.6년) 추적한 제균 후 연구에서는 *H. pylori*가 제균되고 위 염증이 완전히 소멸한 상태에서도 장형과 미만형 위암이 거의 동일한 비율로 발생하였다고 보고하고 있다.⁶⁸ 또한 정도의 위축성 위염 환자에서도 5.6년 추적시 위암이 발생하였다고 보고하여, 위축성 위염이 발생하기 이전에 제균을 하는 것이 가장 효과적일 것이라는 제안을 하고 있다.⁶⁸ 하지만 최근 우리나라에서 발표된 대규모 무작위 배정 연구보고에 따르면 위축성 위염이나 장상피화생 여부에 관계없이 396명의 위암 환자에서 *H. pylori* 제균 후 5.9년간의 추적 검사에서 이시성 위암 발생이 의미 있게 억제되었다(hazard ratio, 0.50; 95% CI, 0.26-0.94; $p=0.03$)고 발표되어 *H. pylori* 제균 시기가 절대적이지 않음을 시사하고 있다.⁶⁹

H. pylori 제균 시기에 대한 대규모 연구로서 위궤양을 주된 진단명으로 입원하였던 80,255명의 환자를 대상으로 시행한 대만 연구에서는 입원 1년 이내에 *H. pylori* 제균 치료를 받은 54,576명의 환자를 조기 제균군, 1년 이상 이후에 제균 치료받은 25,679명의 환자를 늦은 제균군으로 나누었을 때 위암의 표준화발생비율(standardized incidence ratio, SIR)은 늦은 제균군에서 높게 나타났다(SIR, 1.36; 95% CI, 1.24-1.49). 반면 조기 제균은 3-4년째의 위암의 SIR을 1.60에서 7-10년째에는 1.05까지 낮춤으로써 조기 제균은 위암 발생의 예방인자로 확인되었다(hazard ratio, 0.77).⁷⁰

최근 국내에서 위축성 위염과 장상피화생의 개선을 예측할 수 있는 인자에 대한 전향적 연구가 시행되었다.²¹ 10년간 3차 단일기관에 내원한 948명의 환자를 대상으로 한 연구로서, 위축성 위염의 경우 전정부는 *H. pylori* 제균이 호전에 유의한 인자였고(OR, 0.51; 95% CI, 0.28-0.92) 체부는 경제력(OR, 0.51; 95% CI, 0.28-0.93)과 *H. pylori* 제균(OR, 0.21; 95% CI, 0.07-0.62)이 유의한 예측인자였다.²¹ 장상피화생은 전정부의 경우 여성(OR, 0.47; 95% CI, 0.25-0.87)과 *H. pylori* 제균(OR, 0.08; 95% CI, 0.03-0.23)이 유의한 호전인자였고 체부의 경우 *H. pylori* 제균(OR, 0.29; 95% CI, 0.09-0.88)이 유의한 인자였다.²¹ 결국 *H. pylori* 제균인자가 위축성 위염뿐만 아니라 장상피화생의 호전에 가장 중요한 인자임을 확인해 준 바 있다.²¹ 상기 연구들을 종합하면, 전암성 병변을 가지고

있는 환자의 경우 가능한 빠른 시기에 제균을 시행하는 것이 효과적이라는 결론을 대부분 내리고 있다.

6. 세계 각국의 가이드라인

최근 2017년에 발표된 미국 소화기학회 가이드라인에서는 위축성 위염과 장상피화생에 관한 상기 메타분석들을 인용하면서 '모든 *H. pylori* 현성 감염(active infection)은 치료되어야 하기 때문에, 어떤 환자에서 *H. pylori* 감염 여부 확인을 위한 검사를 할 것인지가 중요하다'고 권고하고 있다.⁷¹ 2012년의 유럽 가이드라인(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European *Helicobacter* Study Group, European Society of Pathology, and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva)은 특히 위축성 위염과 장상피화생이 위암 발생의 위험성을 높임을 강조하며 전암성 병변으로 간주하고 있으며, *H. pylori* 제균은 위축성 위염의 부분적인 개선을 이룰 수 있다고 제시하였다.⁷² 또한 *H. pylori* 제균이 장상피화생을 돌이키지는(reverse) 못하는 것으로 보이지만 신생물로의

진행을 늦출 수 있는 것으로 보고 *H. pylori* 제균을 권고하였다. 또한 심한 위축성 위염이나 장상피화생의 경우 3년마다 위내시경 추적 검사를 권고하였다.⁷² 2015년 발표된 이탈리아 가이드라인에서도 유럽 가이드라인과 유사하게 위축성 위염을 장형 위암이 생기게 되는 배경(field)으로 규정하고 있으며 *H. pylori* 제균을 권고하였고, *H. pylori* 제균 후에는 OLGA 등급에 따라 추적 검사를 결정하는데 III-IV 등급(전정부와 체부 모두 중등도의 위축이 있거나 전정부 또는 체부중 한 곳이라도 심한 위축성 위염이 있는 경우)에는 3년뒤 추적 내시경을 권고하고 있다.⁷³

2017년 발표된 Maastricht V/Florence Consensus Report에 따르면 *H. pylori* 제균은 위축성 위염을 개선시킨다고 적시하였다. 또한 제균이 장상피화생을 돌이킬 수는 없지만 많은 환자에서 장상피화생의 진행을 멈추었다고 언급하였다. 위암 발생의 위험성을 효과적으로 낮추기 위하여서는 위축성 위염이나 장상피화생이 발생하기 전에 제균을 하는 것이 바람직함을 권고하였으며, 체부 우세형의 위염, 위축성 위염과 장상피화생은 위암의 고위험군이므로 제균의 대상임을 명시하였다.⁷⁴

보건복지부 고시 제2017-246호(약제)

1. 아래와 같은 경우에 항생제(clarithromycin, amoxicillin, tetracycline) 및 항원충제(metronidazole)를 투여시 요양급여를 인정함.
 - 아 래 -
 - 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 감염이 확인된 다음의 환자에서 제균 요법으로 투여하는 경우
 - 다 음 -
 - 가. 소화성궤양
 - 나. 저등급 MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) 림프종
 - 다. 조기위암 절제술 후
 - 라. 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombopenic purpura)
2. 허가사항 범위를 초과하여 아래와 같은 기준으로 투여시 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
 - 아 래 -
 - 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 감염이 확인된 다음의 환자에서 제균 요법으로 투여하는 경우
 - 다 음 -
 - 1) 위선종의 내시경절제술 후
 - 2) 위암 가족력(부모, 형제, 자매[first degree]의 위암까지)
 - 3) 위축성 위염
 - 4) 기타 진료상 제균 요법이 필요하여 환자가 투여에 동의한 경우

보건복지부 고시 제2018-80호(검사)

1. 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 검사는 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정하며, 동 검사를 위하여 시행하는 생검료(내시경하생검료), 생검시 사용되는 치료 재료는 별도 산정함.
 - 다 음 -
 - 가. 내시경 등으로 위 및 십이지장의 소화성궤양(반흔기 포함), 저등급 MALT 림프종(low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma)이 확인된 환자
 - 나. 조기위암 절제술 시행 환자
 - 다. 특발성 혈소판감소성 자반(증) (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) 환자
2. 상기 1.의 가.다. 급여대상 이외에 시행하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 90%로 적용함(동 검사를 단독으로 시행하는 경우 생검료, 생검시 사용되는 치료 재료 본인부담률 90%로 적용)

2013년 한국 가이드라인은 위축성 위염 및 장상피화생 환자의 일부에서 *H. pylori* 제균 치료가 위암 예방에 도움이 된다고 권고하였으나 권고 수준은 낮으며(Grade 2C) 장상피화생의 경우 'point of no return'으로 언급하였던 바 있다.⁷⁵ 하지만 현재 대한상부위장관·헬리코박터학회에서도 가이드라인 개정 작업을 진행하고 있어 그 결과가 기대된다.

일본에서는 2009년 가이드라인에서 위축성 위염의 개선 및 장상피화생의 진행을 막아 위암을 예방하기 위하여 제균을 권고하였고,⁷⁶ 이후 일본 후생노동성은 2013년 2월부터 모든 *H. pylori* 제균 비용을 국가 건강보험으로 보장해주기로 하였다.⁷⁷ 2015년 교토 Global Consensus Report에서는 모든 *H. pylori* 감염 환자는 특별히 고려할 사항이 없는 한 모두 제균 치료를 받아야 한다고 높은 권고등급(strong)과 근거수준(high)으로 권고하였다.⁴⁴ 또한 최대의 제균 효과는 위축성 위염이 발생하기 전으로 제시하여, 최대한 이른 제균을 권고하였다.⁴⁴

참고로 18세 미만의 소아와 청소년에 있어서는 2017년 유럽·북미 소아위장관 및 간학회(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition/North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) 가이드라인에 따르면 *H. pylori* 연관 위염의 경우 서구에 비하여 위암 위험이 높은 중국이나 일본 등의 경우 제균의 이익이 위험성을 상회할 수 있다고 언급하며 환자 및 보호자와의 충분한 상담 후 제균을 고려할 수 있다고 권고하였다.⁷⁸

7. 2018년도 한국 *H. pylori* 제균 관련 보험 고시 소개

우리나라는 40세 이상 성인에서 2년마다 위암 검진으로 조기위암 진단을 통하여 위암 생존율을 높이는데 큰 기여를 하였지만 정작 위암 발생률은 세계 1위라는 불명예를 안고 있다. 이는 위암 발생에서 가장 중요한 원인인 *H. pylori* 감염 예방과 제균 요법의 효과에 대하여 간과한 결과로 보인다. 이러한 상황에 대하여 보건복지부를 설득한 결과 보건복지부는 고시를 통하여 2018년 1월부터 보험 급여를 상기 4가지 질환에서 시행하고 있으며, 이러한 허가사항 범위를 초과하여 위의 기준으로 투여시에는 약값 전액을 환자가 부담토록 하고 있다(고시 제2017-246호[약제]). 이러한 기준 완화는 위암 발생에서의 *H. pylori* 감염의 역할과 제균 요법 효과에 대하여 인정한 결과로 해석되는데, 이러한 노력에 기여한 대한상부위장관·헬리코박터학회에서도 최근 제균 대상 및 치료에 대한 관심을 준비하고 있다.

H. pylori 균주 검사의 급여기준은 위와 같으며, 임상에서 위축성 위염이나 장상피화생 등이 의심되는 환자에서 *H. pylori* 검사를 시행할 때 이전보다 완화된 기준이라고 할 수 있

는데 일본에서 2013년 2월 이후 매년 60만에서 140만으로 2.3배로 제균 인구가 증가한 것처럼⁷⁹ 우리나라에서도 향후 *H. pylori* 제균 인구는 2016-2017년도 23.5%보다 더욱 증가할 것으로 보인다.⁸⁰

결론

현재 많은 가이드라인에서 위축성 위염과 장상피화생 환자에 대한 *H. pylori* 제균 치료를 권고하고 있다. 그러나 아직까지 제균 치료가 위축성 위염과 특히 장상피화생을 개선시키는지에 대하여는 많은 논란이 있다. 그동안의 여러 연구를 종합해보면, 제균 치료는 위축성 위염을 개선하는 것으로 보이며 장상피화생이 발생하면 돌이키기 어려운 상태로 생각되었으나 최근의 연구에서는 장상피화생 또한 개선이 가능하다는 보고가 점점 많아지고 있다. 이는 더 많은 환자에서 더 장기간의 추적 검사가 이루어지면서 이러한 변화가 나타난 것으로 보인다. 모든 연구를 종합하면 *H. pylori*의 제균 치료는 최대한 초기에 시행할수록 전암성 병변을 개선하고 위암을 예방하는데 효과가 있지만 100세 시대를 바라보는 시점에서 나이에 상관없이 *H. pylori* 제균을 하면 3-5년 이상의 시간이 흐르면서 호전 가능성이 높아 위암 발생 예방에 도움이 될 것으로 보인다. 이러한 상황에서 최근 발표된 보건복지부의 *H. pylori* 제균 고시는 시기 적절한 확대로 보이지만 세계 제1의 위암 발생이라는 오명을 가지고 있는 우리나라 상황에서 이웃 일본의 2013년 조치처럼 *H. pylori*에 의한 위염이 있는 모든 한국인에서의 *H. pylori* 제균에 대한 보험 확대가 이루어지는 것이 필요하다.

REFERENCES

- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-1181.
- Rugge M, Correa P, Dixon M, et al. Gastric mucosal atrophy: inter-observer consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1249-1259.
- Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. Cancer 1994;74:556-564.
- Lee JY, Kim N, Lee HS, et al. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. J Cancer Prev 2014;19:47-55.
- Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. Dig Dis Sci 2010; 55:1364-1375.
- Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. Gastrointest Endosc 2003;57:498-504.

7. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007;39:202-207.
8. Joo YE, Park HK, Myung DS, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multi-center prospective study in Korea. *Gut liver* 2013;7:303-310.
9. Kim N, Park YS, Cho SI, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008;13:245-255.
10. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-1780.
11. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997;40:701-703.
12. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
13. Annibale B, Aprile MR, D'ambra G, Caruana P, Bordi C, Delle Fave G. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:625-634.
14. Yamada T, Miwa H, Fujino T, Hirai S, Yokoyama T, Sato N. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:405-410.
15. Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:471-481.
16. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12:32-38.
17. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, Nakatsu M, Ando M. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:544-547.
18. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253-260.
19. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676-682.
20. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:380-390.
21. Hwang YJ, Kim N, Yun CY et al. Prediction factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a long-term prospective clinical study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*. In press 2018.
22. Korean Cancer Statistics 2015. [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center; 2017 [updated 2017 Dec 26; cited 2018 Jul 29]. Available from: <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C641/contents.do>
23. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-287.
24. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
25. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-545.
26. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
27. Ohshima H, Tazawa H, Sylla BS, Sawa T. Prevention of human cancer by modulation of chronic inflammatory processes. *Mutat Res* 2005;591:110-122.
28. Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis—a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 1:82-89.
29. Suganuma M, Yamaguchi K, Ono Y, et al. TNF-alpha-inducing protein, a carcinogenic factor secreted from *H. pylori*, enters gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008;123:117-122.
30. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, et al. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007;98:790-794.
31. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
32. 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.
33. Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:448-454.
34. Oh S, Kim N, Yoon H, et al. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev* 2013;18:149-160.
35. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Dig Dis Sci* 1991;36:1529-1536.
36. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991;32:1110-1113.
37. Kang KP, Lee HS, Kim N, et al. Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:140-148.
38. Almeida R, Silva E, Santos-Silva F, et al. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *J Pathol* 2003;199:36-40.
39. Kang JM, Lee BH, Kim N, et al. CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *J Korean Med*

- Sci 2011;26:647-653.
40. Shin CM, Kim N, Chang H, Kim JS, Lee DH, Jung HC. Follow-up study on CDX1 and CDX2 mRNA expression in noncancerous gastric mucosae after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci* 2016;61:1051-1059.
41. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150-1158.
42. Rugge M, Genta RM, Graham DY, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016;65:721-725.
43. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Archiv* 2014;464:403-407.
44. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
45. Yoon H, Kim N, Shin CM, et al. Risk factors for metachronous gastric neoplasms in patients who underwent endoscopic resection of a gastric neoplasm. *Gut Liver* 2016;10:228-236.
46. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al. Staging of intestinal-and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1292-1302.
47. Solcia E, Fiocca R, Villani L, et al. The role of *Helicobacter pylori* gastritis in ulcerogenesis and carcinogenesis. In: Gasbarrini G, Pretolani S, ed. Basic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. Berlin: Springer, 1994:101-112.
48. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996;20 Suppl 1:S8-S22.
49. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-952.
50. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209-1216.
51. You WC, Li JY, Blot WJ, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 1999;83:615-619.
52. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015;9:5-17.
53. 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.
54. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113-1124.e5.
55. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:250-260.
56. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:25-40.
57. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer* 2012;130:745-753.
58. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536-1540.
59. 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.
60. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
61. Kim N, Lim SH, Lee KH, et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcers. *Dig Dis Sci* 2000;45:1754-1762.
62. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:5903-5911.
63. Li Z, Wu C, Li L, et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23:222-228.
64. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995;48:41-45.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011;46:318-324.
69. 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.
70. 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.
71. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
72. Dinis-Ribeiro M, Areia M, De Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSg), European

- Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Virchows Arch* 2012;460:19-46.
73. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: the III working group consensus report 2015. *Dig Liver Dis* 2015;47:903-912.
 74. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012;61:646-664.
 75. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
 76. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
 77. Lee SY. Current progress toward eradicating *Helicobacter pylori* in East Asian countries: differences in the 2013 revised guidelines between China, Japan, and South Korea. *World J Gastroenterol* 2014;20:1493-1502.
 78. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003.
 79. 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.
 80. Lim SH, Kim N, Kwon JW, et al. Trends in the seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and its putative eradication rate over 18 years in Korea: a cross-sectional nationwide multicenter study. *PLoS One*. In press 2018.
 81. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14.
 82. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-386.
 83. Ruiz B, Garay J, Correa P, et al. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3281-3287.
 84. Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1449-1456.
 85. Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:245-252.
 86. Wambura C, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Influence of gastritis on cyclooxygenase-2 expression before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:969-979.
 87. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005;11:6518-6520.
 88. Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1121-1126.
 89. Yoon H. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia. In: Kim N, ed. *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer, 2016:515-520.