

ORIGINAL ARTICLE

위축성 위염과 화생성 위염의 전구 병변으로서 결절성 위염의 의의

김영중, 이선영, 양호준, 김정환, 성인경, 박형석

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Nodular Gastritis as a Precursor Lesion of Atrophic and Metaplastic Gastritis

Young Jung Kim, Sun-Young Lee, Hojun Yang, Jeong Hwan Kim, In-Kyung Sung and Hyung Seok Park

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Chronic atrophic gastritis (CAG) and metaplastic gastritis (MG) are precancerous conditions of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-related gastric cancer. This study aimed to identify the characteristics of nodular gastritis (NG) showing CAG or MG after nodule regression.

Methods: *H. pylori*-infected patients with NG were included after upper gastrointestinal endoscopy. Patients were excluded if their latest endoscopy had been performed ≤ 36 months after the initial diagnosis of NG. Small-granular-type NG was defined as the condition with 1-2 mm regular subepithelial nodules. Large-nodular-type NG was defined as those with 3-4 mm, irregular subepithelial nodules. The endoscopic findings after nodule regression were recorded.

Results: Among the 97 *H. pylori*-infected patients with NG, 61 showed nodule regression after a mean follow-up of 73.0 ± 22.0 months. After nodule regression, 16 patients showed a salt-and-pepper appearance and/or transparent submucosal vessels, indicating CAG. Twenty-nine patients showed diffuse irregular elevations and/or whitish plaques, indicating MG. Sixteen patients with other endoscopic findings (14 normal, one erosive gastritis, and one chronic superficial gastritis) showed a higher proportion of *H. pylori* eradication (12/16, 75.0%) than those in the CAG group (5/16, 31.3%) and MG group (6/29, 20.7%; $p=0.001$). Patients with small-granular-type NG tended to progress toward CAG (14/27, 51.9%), whereas those with large-nodular-type NG tended to progress toward MG (25/34, 73.5%; $p<0.001$).

Conclusions: In patients with a persistent *H. pylori* infection, NG tended to progress to CAG or MG when the nodules regressed. Small-granular-type NG tended to progress to CAG, whereas large-nodular-type NG tended to progress to MG. (Korean J Gastroenterol 2019;73:332-340)

Key Words: Gastritis; Lymphoid tissue; Atrophy; Metaplasia

서론

결절성 위염(nodular gastritis)은 위 내시경 검사 시 전정부에 닭살 모양의 점막하 결절들이 보이면 진단할 수 있는 내시경 소견으로, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.^{1,2} 결절들은 *H.*

pylori 감염으로 인하여 점막하에 형성된 림프 여포(lymphoid follicle)와 림프 혈관계 세포의 응집(lymphoplasmic cell aggregate)으로 인하여 형성된다.³ 림프 여포와 림프 혈관계 세포의 응집이 점막 고유층(lamina propria)의 상부에 몰려 있으면 1-2 mm의 작은 과립형(small-granular type)으로 보이고, 점막 고유층의 하부에 몰려 있으면 3-4 mm의 납작한 모양인

Received March 22, 2019. Revised April 20, 2019. Accepted April 28, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이선영, 05030, 서울시 광진구 능동로 120-1, 건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Sun-Young Lee, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea.
Tel: +82-2-2030-7747, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: sunyoung@kuh.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-6686>

Financial support: This study was supported by the Korean National Research Foundation (NRF 2016R1D1A1B02008937).

Conflict of interest: None.

큰 결절형(large-nodular-type)으로 보인다.⁴ 아직도 육안적 소견으로 진단하는 결절성 위염과 병리학적 소견으로 진단하는 림프 여포구성 위염(lymphofollicular gastritis)을 혼동하여 사용하는 경향이 있으나, 실제로 림프 여포구성 위염 중에서 내시경 검사 시 결절성 위염으로 보이는 경우는 소수(13%)에 불과하므로 다르게 취급해야 한다.⁵ 반대로 위 내시경 검사 시 채취할 수 있는 검체 깊이의 한계 때문에 *H. pylori* 감염으로 인한 결절성 위염 환자의 조직 검사 검체에서 림프 여포와 림프 혈관계 세포의 응집이 보이지 않는 경우도 흔하다.^{3,4,6}

H. pylori 감염이 흔한 지역에서는 성인의 약 2%에서 결절성 위염이 관찰되며, 콜라겐성 위염(collagenous gastritis), 아밀로이드증(amyloidosis), 유육종증(sarcoidosis) 등 다른 원인에 의한 결절성 위염은 드물다.^{7,8} *H. pylori* 제균 치료는 결절성 위염을 호전시킬 수 있는 가장 중요한 인자로서, 균이 사라지고 난 후 수개월에 걸쳐서 결절이 사라진다.^{9,10} 그러나 현재 우리나라 국민건강의료보험 인정기준으로는 위암, 위의 말트림프종, 소화성 궤양, 특발성 혈소판감소성자반증이 진단된 경우에만 *H. pylori* 제균 치료의 적응증에 해당된다. 따라서 보건복지부 공고 2017-740호에 의거하여 결절성 위염 환자에서는 제균 치료제를 100/100 급여로 처방해야 하는데, 감염자가 항생제 값에 대한 본인 부담을 거부할 경우에는 *H. pylori* 감염이 지속된 상태에서 경과를 관찰하는 수밖에 없다.

결절성 위염 환자를 장기간 추적 검사하다 보면 *H. pylori* 감염이 지속됨에도 불구하고 일부에서는 결절이 사라지고 위축성 위염이나 화생성 위염 등의 다른 위염이 관찰된다. 이는 결절성 위염이 다른 위염의 전구 병변일 가능성을 시사하지만 아직까지 어떤 결절성 위염 환자가 어떤 위염으로 진행되는지에 대해서는 알려진 바가 없다. 이에 본 연구에서는 결절성 위염에서 결절이 사라진 후에 관찰되는 내시경 소견과 그와 연관된 인자에 대하여 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자 선정

본원에서 2008년부터 2014년 사이에 위 내시경 검사 시 결절성 위염으로 진단된 *H. pylori* 감염자 중 본원에서 3년 이상 위 내시경 추적 검사를 받은 만 18세 이상의 성인을 대상으로 하였다. 위점막에서 조직 검사를 하지 않아 *H. pylori* 감염 이외의 다른 원인에 의한 결절성 위염을 배제할 수 없는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 이 연구는 결절성 위염 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구로서, 기존의 결절성 위염의 후속 연구로 진행되었다.¹¹ 본원 임상윤리위원회의 승인을 받았으며(KUH 1010574), 헬싱키 선언의 윤리기준을 준수하였다.

2. 결절성 위염의 진단과 분류

결절성 위염은 위 내시경 검사 시 전정부에서 무색의 다발성 점막하 결절들이 닭살처럼 보이면 진단하였다. 결절성 위염의 분류는 규칙적인 1-2 mm의 결절들로 구성된 작은 과립형(small-granular type)과 3-4 mm의 납작한 결절들로 구성된 큰 결절형(large-nodular-type)으로 분류하였다(Fig. 1). 상부위장관 내시경 검사는 본원의 소화기내과 전문의가 GIF-H260 또는 GIF-H290 (Olympus, Tokyo, Japan)이나 EG-2990i (Pentax, Tokyo, Japan)로 시행하였으며, 관찰자 간의 차이를 줄이기 위하여 최종 진단은 두 연구자(YJK와 SYL)의 동의 하에 내려졌다.

3. *H. pylori* 감염에 대한 진단과 치료

내시경 검사 시 채취된 위점막을 포르말린에 고정하여 표본을 제작한 뒤, H&E 염색과 Giemsa 염색을 시행하였다. H&E 염색에서 *H. pylori*가 관찰되고 Giemsa 염색 양성 소견을 보이면 *H. pylori* 감염이 있다고 진단하였다.

결절성 위염으로 진단된 *H. pylori* 감염자가 제균 치료에 동의한 경우, 국내 지침에 맞추어 일차 제균 치료(amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, lansoprazole 15 mg [또는 pantoprazole 20 mg] 모두 하루 2회)를 일주일간 하였다.¹² 약물 복용이 끝난 4주 뒤에는 요소호기 검사로 제균 여부를 확인하였다. 제균 실패 시에는 이차 제균 치료(metronidazole 500 mg 하루 3회, tetracycline 500 mg 하루 4회, tripotassium bismuth dicitrate 300 mg 하루 4회, lansoprazole 15 mg [또는 pantoprazole 20 mg] 하루 2회)를 일주일간 하였으며, 복용을 마친 4주 뒤에 요소호기 검사로 확인하였다.

4. 추적 위 내시경 검사

결절 소실 후의 위 내시경 소견에 대한 기술은 배경 위점막의 색과 모양의 변화로 판단하였다. 점막하 혈관상이 투영되어 보이거나 소금과 후추를 뿌려놓은 듯한 희끗희끗한 양상

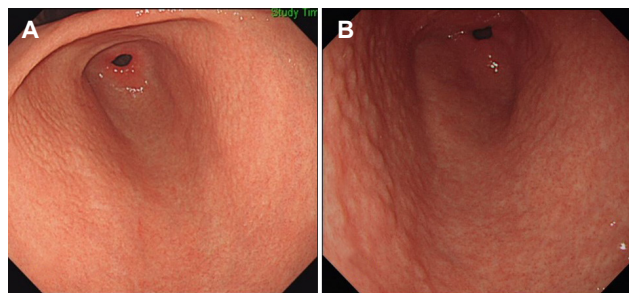


Fig. 1. Two main subtypes of nodular gastritis. (A) Small-granular-type nodular gastritis consisting of multiple 1-2 mm subepithelial nodules in the antrum. (B) Large-nodular-type nodular gastritis consisting of multiple 3-4 mm subepithelial nodules in the antrum.

(salt-and-pepper appearance, 소금-후추가루 양상)이 보이면 위축성 위염군으로 분류하였다(Fig. 2A-D). 불규칙한 흰색 융기나 광범위한 불규칙적인 융기(diffuse irregular elevation)가 관찰되면 화생성 위염군으로 분류하였다(Fig. 2E-H). 전정부의 대만 측이나 체부의 소만측에 긴 일직선 상의 규칙적인 발적이 여러 개 보이면 표재성 위염으로 진단하였다. 전정부에 붉은 색의 융기형 미란이 균일한 크기로 여러 개 보이면 미란성 위염으로 진단하였다. 배경 위점막의 색이나 모양에 이상이 없으면 정상 소견으로 판정하였다.

5. 통계분석

연속형 변수는 Student's t-test로 분석한 뒤, 평균과 표준편차(SD)로 표시하였다. 범주형 변수는 Chi-square test로 분석한 뒤, 빈도(%)로 표시하였다. 정규 분포를 하지 않는 경우 연속형 변수는 Kruskal-Wallis test로 분석한 뒤 중간값과 범위로 표시하였으며, 범주형 변수는 Fisher's exact test로 분석한 뒤 빈도(%)로 표시하였다. 세 군 간의 차이를 알기 위하여 연속형 변수는 ANOVA와 Bonferroni correction으로 분석하였으며, 범주형 변수는 Chi-square test와 Bonferroni

correction으로 분석하였다. 내시경 진단에 대한 관찰자 간의 차이는 kappa 분석으로 조사하였다. Kappa 수치(κ)가 >0.80 이면 매우 높은 일치도(excellent agreement), $\kappa>0.60-0.80$ 이면 높은 일치도(good agreement), $\kappa>0.40-0.60$ 이면 중등도의 일치도(moderate agreement), $\kappa>0.20-0.40$ 이면 낮은 일치도(fair agreement), $\kappa\leq 0.20$ 이면 매우 낮은 일치도(poor agreement)로 판단하였으며, standard error와 함께 기술하였다. PASW Statistics version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 유의 수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 결절성 위염 환자들의 경과

본원에서 3년 이상 위 내시경 추적 검사를 받은 *H. pylori* 감염성 결절성 위염 환자 99명 중에서 진단 당시 위점막에서 조직 검사를 하지 못한 2명을 제외한 97명을 분석하였다. *H. pylori* 감염이 증명된 97명의 결절성 위염 환자 중 73.0 ± 22.0 개월의 관찰 기간 동안 결절이 사라진 사람은 61명이었다. 결절성 위염의 호전 여부는 나이나 성별과 무관하였다(Table 1).

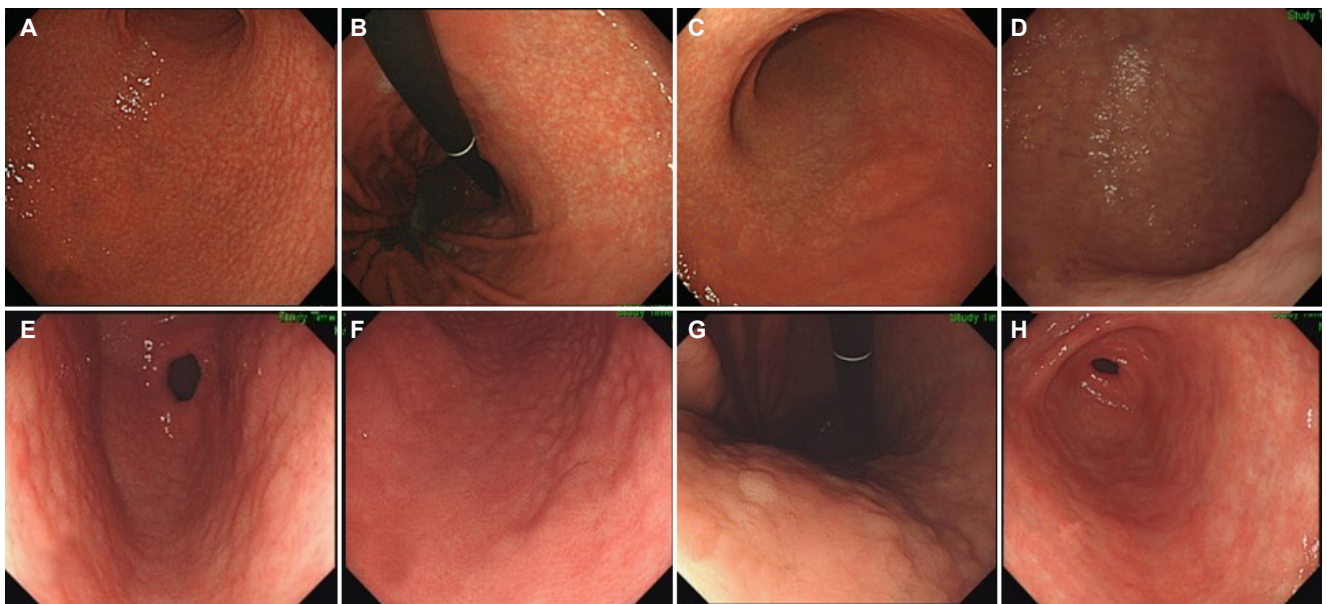


Fig. 2. Follow-up endoscopic findings after nodule regression. (A) Small-granular-type nodular gastritis with whitish discoloration was observed in the antrum. With the progress of nodule regression, a salt-and-pepper appearance was observed in the antrum. (B) The salt-and-pepper appearance extended up to the lesser curvature side of the body, which is consistent with the atrophic border. (C) With the progression of the salt-and-pepper appearance, whitish discoloration with transparent submucosal vessels was visible in the antrum. An atrophic border was found at the greater curvature side of the proximal antrum. (D) Prominent submucosal vessels were observed from the antrum extending up to the lower body. The endoscopic diagnosis was consistent with chronic atrophic gastritis. (E) Large-nodular-type nodular gastritis was noticed in the distal antrum. (F) The nodules extended up to the proximal antrum. Some of the large nodules were closer to the diffuse irregular mucosal elevations observed in metaplastic gastritis than the nodules observed in nodular gastritis. (G) On a retroflexed view, diffuse irregular elevations were observed on the lesser curvature side of the body. A villous appearance was noted on the surface of whitish elevated lesions. (H) Diffuse irregular elevations were observed with whitish discoloration, indicating intestinal metaplasia. The endoscopic diagnosis was consistent with metaplastic gastritis.

제균 치료를 받은 25명 중 7명은 일차 제균 치료에 실패하였으며, 이차 제균 치료 후에 성공하였다. 이 중에서 일차 제균 치료 시 속쓰림증을 호소하였던 1명은 이차 제균 치료 시

pantoprazole 40 mg을 하루 두 번 복용하였다.

제균 치료에 성공한 25명 중 23명(92%)에서 결절성 위염이 호전되어 제균 치료 여부에 따른 차이를 보였다. 제균 치료

Table 1. Characteristics of 97 *H. pylori*-infected Patients with Nodular Gastritis

Variable	All (n=97)	Regression of nodules (n=61)	Persistent nodules (n=36)	p-value
Age (years)	40.3±8.3	41.3±8.7	38.7±7.4	0.141
Female	68 (70.1)	44 (72.1)	24 (66.7)	0.570
Successful <i>H. pylori</i> eradication	25 (25.8)	23 (37.7)	2 (5.6)	<0.001
Total follow-up period (months)	73.0±22.0	75.5±23.7	68.8±18.4	0.150
Initial endoscopic findings				
Small-granular-type	48 (49.5)	27 (44.3)	21 (58.3)	0.181
Antrum only	53 (54.6)	36 (59.0)	17 (47.2)	0.260
Multiple hemorrhagic spots in the corpus	29 (30.0)	15 (24.6)	14 (38.9)	0.137
Updated Sydney system scores (no:mild:moderate:marked)				
Inflammation	0:6:77:14	0:6:47:8	0:0:30:6	0.146
Activity	1:30:54:12	1:15:36:9	0:15:18:3	0.283
Atrophy	78:17:2:0	49:10:2:0	29:7:0:0	0.522
Intestinal metaplasia	89:6:1:1	55:4:1:1	34:2:0:0	0.738
<i>H. pylori</i> infiltration	2 ^a :8:43:44	2 ^a :5:28:26	0:3:15:18	0.672

The differences between the two were analyzed using a t-test and chi-square test for the continuous and categorical variables, respectively. The continuous variables are presented as the mean±standard deviation, and the categorical variables are presented as the number of patients with the proportion (%).

H. pylori, *Helicobacter pylori*.

^aTwo patients did not show *H. pylori* infiltration at the time of the biopsy because they were on medication for *H. pylori* eradication.

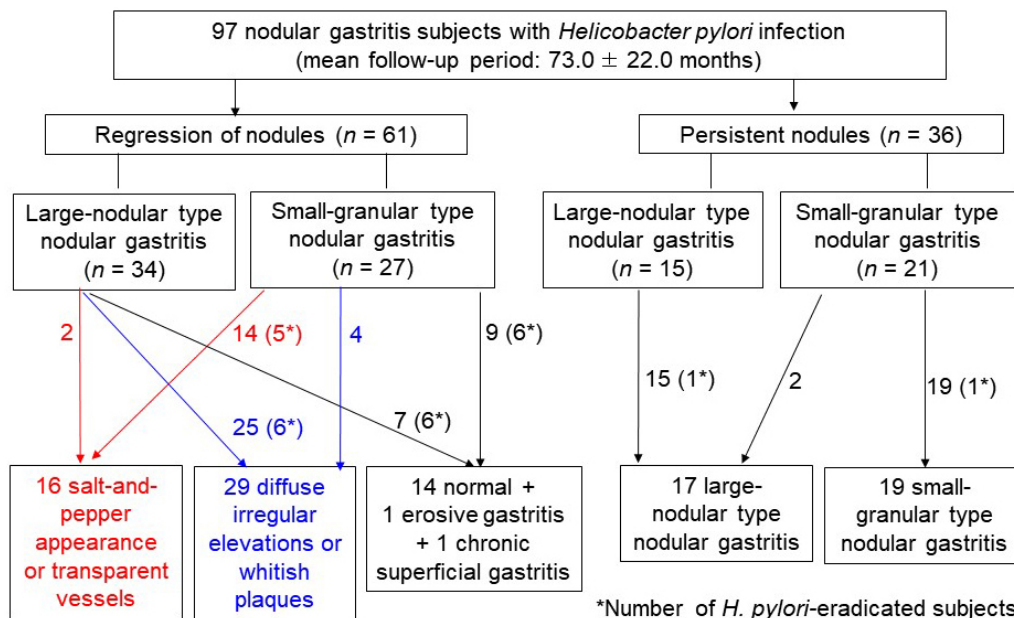


Fig. 3. Study flow of the 97 *H. pylori*-infected patients with nodular gastritis. The asterisks in parenthesis indicate the numbers of patients in whom *H. pylori* was eradicated. In total, 25 patients with large-nodular-type nodular gastritis (including six patients in whom *H. pylori* was eradicated) showed metaplastic gastritis on follow-up endoscopy, whereas 14 patients with small-granular-type nodular gastritis (including five patients in whom *H. pylori* was eradicated) showed chronic atrophic gastritis. Most of the patients with persistent nodules showed the same pattern on follow-up endoscopy; however, two patients with small-granular-type nodular gastritis progressed to large-nodular-type nodular gastritis. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

후에도 결절성 위염이 지속된 감염자 2명 중 1명은 40세 여자
로, 결절성 위염을 진단받고 4년이 지나서야 제균 치료를 하
였다. 따라서 총 추적 기간은 61개월이었으나, 마지막 내시경
추적 검사는 제균 치료 12개월 후에 불과하였다. 다른 1명은
38세 여자로서 결절성 위염을 진단받고 3년이 지나서야 제균
치료를 하여, 마지막 내시경 추적 검사는 제균 치료 22개월
후였다(총 추적 기간 59개월).

2. 결절성 위염 호전 후의 추적 내시경 검사 소견

추적 위 내시경 검사에서 결절이 사라진 61명 중에 소금-후
추가루 양상이나 점막하 혈관상을 보인 경우는 16명이었으
며, 불규칙한 점막의 융기나 흰색의 색조 변화를 보인 경우는
29명이었다(Fig. 3). 나머지 14명은 정상 위점막을 시사하는
규칙적인 혈관상을 보였으며, 1명(40세 남자)은 미란성 위염
으로 진단되었다. 마지막 1명(41세 여자)은 결절이 사라진 후
에 만성 표재성 위염으로 진단되었다(Fig. 4A-D). 정상 소견
을 보인 군($n=14$)과 표재성 위염군($n=1$), 미란성 위염군
($n=1$) 간의 나이, 성별, 추적 기간, 제균 치료율, 진단 당시의
조직 검사 및 내시경 소견에 통계학적으로 유의한 차이는 없
었다.

두 관찰자 간의 내시경적 진단 차이는 총 8예(8.2%)에서

관찰되었으며, Kappa 수치(κ)는 0.830 (standard error=0.058,
 $p<0.001$)으로 측정되었다. 첫 번째 관찰자(YJK)가 큰 결절형
결절성 위염으로 진단한 3예를 두 번째 관찰자(SYL)는 화생성
위염군으로 진단하였다. 또한, 첫 번째 관찰자가 화생성 위염군
으로 진단한 5예를 두 번째 관찰자는 큰 결절형 결절성 위염으로
진단하였다.

3. 위축성 위염군으로 진행한 경우

추적 위 내시경 검사에서 소금-후추가루 양상이나 점막하
혈관상을 보인 경우는 총 16명으로, 위축성 위염군으로 분류
되었다. 결절이 호전된 작은 과립형 결절성 위염 환자 27명
중 14명이 위축성 위염군으로 진행하여, 결절의 크기가 작은
작은 과립형 결절성 위염은 위축성 위염으로 진행하는 경향을
보였다(Table 2). 16명 중에서 점막하 혈관상은 2명에서만 관
찰되었는데, 나머지 14명과 진단 당시의 성별, 나이, 제균 치
료 여부, 관찰 기간, 내시경 소견, 조직 검사 소견(시드니 체계
의 측정 항목 5가지)을 비교한 결과, 통계학적으로 유의한 차
이는 없었다. 명확한 점막하 혈관상을 보인 2명은 40세 남자와
34세 여자로서, 둘 다 제균 치료에 성공하였음에도 불구하고
각각 제균 치료 17개월과 52개월 후에 위축성 위염 소견을
보였다.

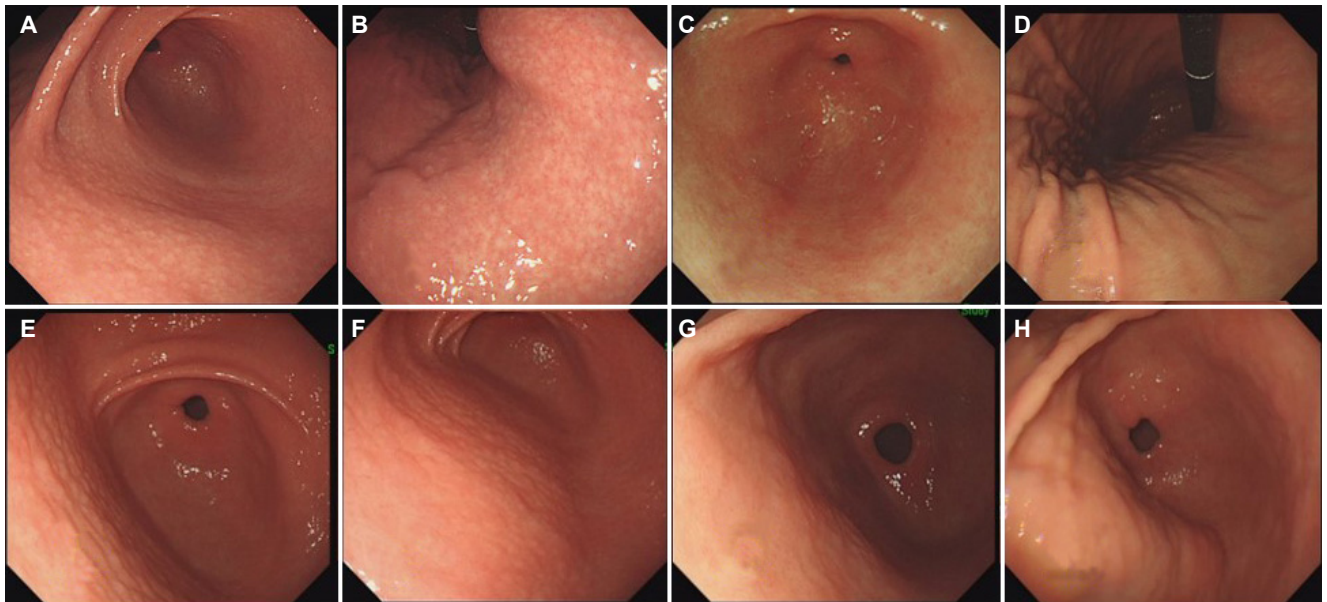


Fig. 4. Different prognosis of small-granular-type nodular gastritis according to the presence of a *H. pylori* infection. (A) Small-granular-type nodular gastritis was diagnosed along with a *H. pylori* infection in a 42-year-old woman. (B) Salt-and-pepper appearance was observed at the lesser curvature side of the lower body. (C) Four years after the *H. pylori* eradication, several linear hyperemic streaks were observed at the greater curvature side of the antrum. The endoscopic diagnosis was consistent with chronic superficial gastritis. (D) A salt-and-pepper appearance was no longer observed in the lower body. (E) Small-granular-type nodular gastritis was diagnosed along with a *H. pylori* infection in a 36-year-old man. (F) Small- and regular-sized nodules were extending up to the proximal antrum. (G) After eight years of persistent *H. pylori* infection, the nodules showed irregularity. (H) The size of the nodules increased with irregular changes. The endoscopic diagnosis was large-nodular-type nodular gastritis. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

Table 2. Characteristics of 61 Patients with Nodular Gastritis according to the Findings of the Follow-up Endoscopy after Nodule Regression

Variable	CAG group showing salt-and-pepper appearance and/or transparent vessels (n=16)	MG group showing diffuse irregular elevations and/or whitish plaques (n=29)	Other endoscopic findings (n=16)
Age (years)	42.1±5.8	41.8±10.5	39.4±7.8
Female	11 (68.8)	21 (72.4)	12 (75.0)
Follow-up period (months)	76.1±21.5	78.3±24.9	69.6±23.9
Successful <i>H. pylori</i> eradication	5 (31.3)	6 (20.7)	12 (75.0) ^{a,b}
Nodule regression after eradication (months)	36.0 (9-110)	47.3 (13-90)	23.7 (5-57)
Initial endoscopic findings			
Small-granular-type	14 (87.5)	4 (13.8) ^a	9 (56.3) ^{a,b}
Antrum only	10 (62.5)	16 (55.2)	10 (62.5)
Multiple hemorrhagic spots in the corpus	5 (31.3)	8 (27.6)	2 (12.5)
Updated Sydney system scores (no:mild:moderate:marked)			
Inflammation	0:0:13:3	0:5:20:4	0:1:14:1
Activity	0:3:11:2	1:8:16:4	0:4:9:3
Atrophy	15:0:1:0	22:6:0:0	11:4:1:0
Intestinal metaplasia	15:0:0:1	26:2:1:0	14:2:0:0
<i>H. pylori</i> infiltration	0:1:10:5	1:1:12:15	1:3:6:6

Other endoscopic findings consisted of 14 normal findings, one of erosive gastritis, and one of chronic superficial gastritis. The differences among the three groups were analyzed by post-hoc analysis for the continuous variables, and a chi-square test with a Bonferroni correction for the categorical variables. Continuous variables are presented as the mean±standard deviation, and categorical variables are presented as the number of patients with proportion (%).

CAG, chronic atrophic gastritis; MG, metaplastic gastritis; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

^aSignificant difference (p<0.05) compared to the patients showing salt-and-pepper appearance and/or transparent vessels; ^bSignificant difference (p<0.05) compared to the patients showing diffuse irregular elevations and/or whitish plaques.

Table 3. Differences among 29 Patients Showing Diffuse Irregular Elevations after Nodule Regression

Variable	Diffuse irregular elevations only (n=27)	Diffuse irregular elevations with whitish plaques (n=2)	p-value
Age (years)	40.5±9.1	59.0±17.0	0.013
Female	19 (70.4)	2 (100)	0.517
Total follow-up period (months)	79.9±25.0	57.5±14.8	0.227
<i>H. pylori</i> eradication	5 (18.5)	1 (50)	0.377
Follow-up period after eradication (months)	47.3 (13-90)	40.5 (13-68)	0.518
Initial endoscopic findings			
Small-granular-type	3 (11.1)	1 (50)	0.261
Antrum only	16 (59.3)	0	0.192
Multiple hemorrhagic spots in the corpus	7 (25.9)	1 (50)	0.483
Updated Sydney system scores (no:mild:moderate:marked)			
Inflammation	0:4:20:3	0:1:0:1	0.088
Activity	1:8:14:4	0:0:2:0	0.627
Atrophy	23:4:0:0	0:2:0:0	0.037
Intestinal metaplasia	26:1:0:0	0:1:1:0	<0.001
<i>H. pylori</i> infiltration	0:1:12:14	1:0:0:1	0.200

The differences between the two groups were analyzed using a t-test and chi-square test for the continuous and categorical variables, respectively. The continuous variables are presented as the mean±standard deviation, and the categorical variables are presented as the number of patients with the proportion (%).

H. pylori, *Helicobacter pylori*.

4. 화생성 위염군으로 진행한 경우

추적 위 내시경 검사에서 불규칙한 점막의 용기와 흰색의 색조 변화를 보인 경우는 29명이었다. 결절이 호전된 큰 결절형 결절성 위염 환자 34명 중 25명이 화생성 위염군으로 진행하여, 결절의 크기가 큰 경우에는 화생성 위염으로 진행하는 경향을 보였다(Table 2). 흰색 변화가 동반된 장상피화생을 보인 화생성 위염은 단 2명(47세 여자, 71세 여자)에서만 관찰되었다. 71세 여자는 결절성 위염으로 진단받고 3년 후에 제균 치료를 하였음에도 불구하고, 제균 치료 13개월 후에 화생성 위염이 진단되었다. 제균 치료를 하지 않아서 68개월 관찰 기간 내내 감염이 지속된 47세 여자는 명확한 흰색 용기가 있는 화생성 위염 소견을 보였다. 화생성 위염이 진단된 2명은 불규칙한 점막의 용기만 보인 27명에 비하여 나이가 많았다(Table 3). 또한, 이 2명은 처음 진단 시 림프 여포와 함께 위축과 장상피화생 소견이 조직 검사에서 증명되었다.

5. 결절성 위염이 지속된 환자들의 추적 위 내시경 검사 소견

추적 검사 기간 동안 결절이 사라지지 않은 36명은 작은 과립형 결절성 위염 환자 21명과 큰 결절형 환자 15명으로 구성되어 있었다(Fig. 3). 큰 결절형 결절성 위염 환자 15명은 모두 추적 검사에서 큰 결절형을 유지하였으나, 작은 과립형 결절성 위염 환자 21명 중 2명(9.5%)은 추적 검사에서 큰 결절형으로 변형된 모습을 보였다(Fig. 4E-H).

고 찰

결절성 위염 환자에서 결절이 사라진 후 위축성 및 화생성 위염의 전구 병변으로 진행하는데 관여하는 주요 인자는 지속되는 *H. pylori* 감염과 결절의 크기였다. 작은 과립형의 결절성 위염은 소금-후추가루 양상을 거쳐 위축성 위염으로 진행하는 경향을 보였으며, 큰 결절형은 불규칙한 점막의 용기로 구성된 화생성 위염으로 진행하는 경향을 보였다. 또한, 결절이 지속된 작은 과립형 결절성 위염 환자 중 일부는 큰 결절형으로 진행하였다. 이 연구를 통하여 결절성 위염 환자에서 제균 치료를 하지 않을 경우 결절성 위염이 지속되거나, 서서히 위축성 위염이나 화생성 위염으로 진행한다는 것을 확인할 수 있었다.

위각부에서 체부의 소만측으로 진행되는 소금-후추가루 양상들은 내시경 검사 시 흔히 관찰되는 소견임에도 불구하고, 그 의의에 대해서는 정확히 알려진 바가 없다. 이 연구에서는 활동성 *H. pylori* 감염이 있는 상태에서 결절성 위염이 수년간 지속되면 점차 점막하 결절로 튀어나왔었던 부분이 납작해지면서 희끗희끗하게 탈색되고, 점막하층이 투영되는 것이 보였다. 나아가서 소금-후추가루 양상을 보인 점막의 희끗희끗

한 부분들이 융합되면서 점막하 혈관상이 관찰되는 전형적인 만성 위축성 위염 소견을 보였다. 또한, 이러한 변화는 전정부에서 시작하여 위각과 체부의 소만측으로 진행하였다. 이는 Kimura와 Takemoto¹³의 위축성 위염에 대한 분류 중 위각을 지나 체부의 소만측으로 진행되는 폐쇄형 2형의 위축성 위염의 경로와 일치하며, 개방형 위축성 위염으로 진행하기 전의 만성 위염 소견과 일치한다.¹³⁻¹⁵

장상피화생의 내시경 소견은 울퉁불퉁한 점막 표면(rough mucosal surface), 용모상 모양(villous appearance), 흰색 용기(whitish mucosa), 광범위하고 납작한 발적(patchy redness), 비전형적인 혈관상(atypical collecting venule) 등으로 다양하게 관찰될 수 있다.¹⁶ 이 중에서 흰색 용기나 용모상 모양은 주변 점막과 다르게 보여서 진단하기가 쉬우며(Fig. 2G), 특수광에서도 옅은 푸른색 문양(light blue crest)으로 관찰되거나 특수면역염색에서 CDX2 양성 소견을 보이는 등 화생성 위염의 특징이 비교적 쉽게 관찰된다.^{14,16} 반면에 나머지 소견들은 국소 병변 없이 광범위하게 관찰되어(Fig. 2H), 이 연구에서는 흰색 용기처럼 장상피화생 변화가 명확한 증례들과 아닌 증례들을 분류하여 추가로 비교하였다. 후자의 경우에는 납작한 발적, 울퉁불퉁한 점막, 비전형적인 혈관상이 전정부에서 체부로 퍼지는 소견을 보였는데, 관찰자 간 불일치를 보인 8예가 모두 여기에 해당되어 큰 결절형 결절성 위염에서 화생성 위염으로 진행하는 연장선상임을 알 수 있었다. 반면에 흰색 용기를 보인 2예는 결절성 위염과 분류하기가 쉽고 평균 연령도 유의하게 높아서, 화생성 위염으로 진행된 기간이 상대적으로 길었을 것으로 추정되었다.

이 연구에서 결절성 위염은 제균 치료를 하지 않은 상태에서 결절이 사라질 경우, 위축성이나 화생성 위염으로 진행하였다. 이 두 가지 만성 위염은 결절성 위염처럼 전정부에서 먼저 발생한 뒤에 체부로 진행되는 대표적인 *H. pylori* 감염성 위염이다.^{17,18} 나아가서 결절성 위염은 이형성증과 장상피화생 변화가 발생할 수 있으며, 고령에서의 결절성 위염도 젊은 연령에서의 결절성 위염처럼 위암과 연관이 있다.^{19,20} 이 연구에서도 화생성 위염으로 진행한 환자들은 나이가 많고, 결절성 위염 진단 당시에 이미 조직 검사에서 장상피화생이 동반된 소견을 보였다. 하지만 결절성 위염은 위축성 위염이나 화생성 위염과 달리 위산 분비능이 상승되어 있는 활동성 감염 상태에 해당하며, 제균 치료를 하면 비대성 위염(hypertrophic gastritis)이나 미만성 발적(diffuse redness)처럼 거의 정상화된다.^{9,11} 또한, 결절성 위염은 미만형 위암을 유발할 수 있으므로 장형 위암으로 진행되는 위축성이나 화생성 위염과 달리 만성 비활동성 감염 상태가 아닌, 그 전 단계에 해당한다.²¹⁻²³ 즉, 결절성 위염은 위축성이나 화생성 위염의 전구 병변에 해당하므로, 위암화 과정이 진행되는 것을 막

기 위하여 제균 치료를 적극적으로 시행해야 한다.

우리나라를 제외한 다른 국가들 지침서에는 *H. pylori* 감염이 진단되면 제균 치료를 하도록 되어 있다.^{24,31} 따라서 결절성 위염 환자가 장기간 감염된 채 다른 위염으로 진행해가는 과정을 보고한 연구는 희귀하다. 한 일본 연구에서는 여성에서 작은 결절형이 더 흔하며, 전정부에만 국한된 결절성 위염이 위축성 위염으로 진행한다고 하였다.³² 결절성 위염 자체가 여성에서 더 흔하고, 위축성 변화는 화생성 변화를 동반하면서 전정부에서 체부로 진행되기에 그런 경향을 보일 수도 있겠지만, 이번 연구에서 성별이나 결절의 위치는 위축성이나 화생성 위염으로의 진행에 영향을 주지 않았다. 결절성 위염 환자에서 감염이 장기간 지속되면 성별이나 결절의 위치와 무관하게 위축성 및 화생성 위염으로 진행하므로, *H. pylori* 감염이 진단된 결절성 위염 환자는 성별이나 결절의 크기와 무관하게 제균 치료를 해야 한다.^{33,34}

이 연구는 단일 기관 연구로 장기간 추적 위 내시경 검사를 본원에서 시행한 환자만 선별하였기에 연구 대상자가 97명으로 적다는 한계점이 있다. 그러나 적은 숫자에도 불구하고, 통계학적으로 유의한 인자를 찾을 수 있었다. 아울러 감염이 지속되면 소금-후추가루 양상들이나 불규칙한 점막의 융기들을 보이면서 위축성 및 화생성 위염으로 진행된다는 것을 확인할 수 있었기에, 연구 대상자를 더 늘려도 결과는 달라지지 않을 것으로 예상된다. 또 다른 한계점으로는 위 내시경 검사로 진단한 위축성 위염을 조직 검사로 증명하지 못하였다는 것이다. 위축과 장상피화생은 위 내시경 소견과 조직 검사 소견의 일치도가 낮아, 점막하 혈관상이 명확히 보이는 경우에도 조직 검사에서 증명되지 않을 수 있다.¹⁵ 이는 조직을 고정하여 슬라이드를 제작하는 과정에서 조직이 줄어들기 때문으로 추정되며, 이미 고정된 조직을 다시 펴서 현미경으로 관찰할 수는 없기에 위점막 조직 검사로 정확하게 진단하는 것에 한계가 있다. 위축성 위염이나 화생성 위염의 진단에 있어서 조직 검사 소견보다 위 내시경 소견이 정확할 수 있으며, 이 연구에서 관찰된 소금-후추가루 양상들은 조직 검사로도 진단하기 어려운 초기 소견에 해당한다. 따라서 위 내시경 검사시에 위각에서 소금-후추가루 양상이 보이면 만성 위암화 과정의 초기 단계로 간주하고, 진행을 막기 위하여 *H. pylori* 감염 여부를 확인하고 치료해야 한다.

결론적으로, 결절성 위염은 *H. pylori* 감염이 지속되면 결절이 사라진 후에 위암의 전구 병변인 위축성이나 화생성 위염으로 진행한다. 작은 과립형의 결절성 위염은 폐쇄형 위축성 위염으로 변해가는 경향을 보였으며, 이는 납작해진 결절 후에 보이는 소금-후추가루 양상의 희끗희끗한 점막들이 융합되면서 점막하 혈관상이 관찰되는 위축성 위염으로 진행하였다. 큰 결절형 결절성 위염은 불규칙한 점막의 융기들이 점차

체부로 퍼지면서 화생성 위염으로 진행되는 경향을 보였다. 결절성 위염이 위축성 및 화생성 위염으로 진행되는 것을 막기 위해서라도 *H. pylori* 제균 치료가 필요하다.

요 약

목적: 위축성 위염과 화생성 위염은 *H. pylori* 감염으로 인한 전암성 병변으로 알려졌으나, 만성 위염의 전구 병변에 대한 연구는 희박하다. 이 연구에서는 결절성 위염 환자들 중에서 위축성 및 화생성 위염으로 진행되는 환자들의 특징 및 이와 연관된 인자들을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법: 상부위장관 내시경 검사 시 결절성 위염으로 진단된 *H. pylori* 감염자를 대상으로 하였다. 결절성 위염 진단부터 마지막 내시경 검사를 받은 기간이 36개월 미만인 경우에는 대상에서 제외하였다. 내시경상 1-2 mm의 균일한 점막하 결절을 보이는 경우 작은 과립형 결절성 위염으로 정의하였고, 3-4 mm의 불규칙적인 점막하 결절이 있는 경우를 큰 결절형 결절성 위염으로 정의하였다. 결절이 사라진 후 관찰되는 배경 위점막의 내시경 소견을 기록하였다.

결과: 추적 내시경 검사를 시행한 97명의 결절성 위염 환자를 73.0±22.0개월간 관찰한 결과, 61명에서 결절이 소실되었다. 결절성 위염이 호전된 61명 중 16명은 소금과 후추를 뿌려놓은 듯한 소금-후추가루 양상(salt-and-pepper appearance)과 점막하 혈관상이 투영되는 위축성 위염군으로 진행하였다. 다른 29명은 불규칙한 점막의 융기(diffuse irregular elevation)와 흰색 융기가 광범위하게 관찰되는 화생성 위염군으로 진행하였다. 나머지 16명 중 14명은 정상 내시경 소견을 보였으며, 제균 치료율(12/16, 75.0%)이 위축성 위염군(5/16, 31.3%)이나 화생성 위염군(6/29, 20.7%)보다 유의하게 높았다($p=0.001$). 작은 과립형 결절성 위염은 위축성 위염군(14/27, 51.9%)으로 진행되는 경향을 보인 반면, 큰 결절형은 화생성 위염(25/34, 73.5%)으로 진행되는 경향을 보였다($p<0.001$).

결론: *H. pylori* 감염이 지속되면 결절성 위염은 전암성 병변인 위축성이나 화생성 위염으로 진행한다. 작은 결절형은 위축성 위염으로 진행되는 경향을 보이며, 큰 결절형은 화생성 위염으로 진행되는 경향을 보인다.

색인단어: 위염; 림프 조직; 위축성; 화생성

REFERENCES

1. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2003;48:968-975.
2. Chen MJ, Wang TE, Chang WH, Liao TC, Lin CC, Shih SC. Nodular

- gastritis: an endoscopic indicator of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:2662-2666.
3. Okamura T, Sakai Y, Hoshino H, Iwaya Y, Tanaka E, Kobayashi M. Superficially located enlarged lymphoid follicles characterise nodular gastritis. *Pathology* 2015;47:38-44.
 4. Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, et al. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification. *J Dig Dis* 2011;12:436-442.
 5. Kim YJ, Lee SY, Lee SP, et al. Identification of nodular gastritis among patients diagnosed with lymphofollicular gastritis on gastric biopsied specimen. *Korean J Gastroenterol* 2018;71: 143-152.
 6. Al-Enezi SA, Alsurayei SA, Aly NY, et al. Endoscopic nodular gastritis in dyspeptic adults: prevalence and association with *Helicobacter pylori* infection. *Med Princ Pract* 2010;19:40-45.
 7. Hong SN, Jo S, Jang JH, et al. Clinical characteristics and the expression profiles of inflammatory cytokines/cytokine regulatory factors in asymptomatic patients with nodular gastritis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1486-1495.
 8. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci* 2011;56:295-302.
 9. Chen MJ, Shih SC, Wang TE, Chan YJ, Chen CJ, Chang WH. Endoscopic patterns and histopathological features after eradication therapy in *Helicobacter pylori*-associated nodular gastritis. *Dig Dis Sci* 2008;53:1893-1897.
 10. Nishikawa I, Kato J, Terasoma S, et al. Nodular gastritis in association with gastric cancer development before and after *Helicobacter pylori* eradication. *JGH Open* 2018;2:80-86.
 11. Kim JW, Lee SY, Kim JH, et al. Nodule regression in adults with nodular gastritis. *Gastroenterology Res* 2015;8:296-302.
 12. 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.
 13. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969;1:87-97.
 14. Ahn SY, Lee SY, Hong SN, et al. Endoscopic diagnosis of open-type atrophic gastritis is related to the histological diagnosis of intestinal metaplasia and Cdx2 expression. *Dig Dis Sci* 2011;56: 1119-1126.
 15. Nomura S, Ida K, Terao S, et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal atrophy: multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2014;26:709-719.
 16. Fukuta N, Ida K, Kato T, et al. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a prospective multicenter study. *Dig Endosc* 2013;25:526-534.
 17. Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, et al. Efficacy of the Kyoto classification of gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer. *Intern Med* 2017;56:579-586.
 18. Shichijo S, Hirata Y, Niihara R, Hayakawa Y, Yamada A, Koike K. Association between gastric cancer and the Kyoto classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1581-1586.
 19. Niknam R, Manafi A, Maghbool M, Kouhpayeh A, Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth J Med* 2015;73:236-241.
 20. Kitamura S, Yasuda M, Muguruma N, et al. Prevalence and characteristics of nodular gastritis in Japanese elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1154-1160.
 21. Lee SP, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS. Link between serum pepsinogen concentrations and upper gastrointestinal endoscopic findings. *J Korean Med Sci* 2017;32:796-802.
 22. Hayashi S, Imamura J, Kimura K, Saeki S, Hishima T. Endoscopic features of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Endosc* 2015;27:53-60.
 23. Kamada T, Sugiu K, Hata J, et al. Evaluation of endoscopic and histological findings in *Helicobacter pylori*-positive Japanese young adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):258-261.
 24. Japan *Helicobacter* Society Guideline Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of *H. pylori* infection. Tokyo: Sentan Igaku-sha, 2016.
 25. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
 26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6-30.
 27. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.e14.
 28. Smith S, Boyle B, Brennan D, et al. The Irish *Helicobacter pylori* working group consensus for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adult patients in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:552-559.
 29. Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017;22:e12368.
 30. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: the Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:37-56.
 31. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. IARC working group reports volume 8. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
 32. Shiotani A, Kamada T, Kumamoto M, et al. Nodular gastritis in Japanese young adults: endoscopic and histological observations. *J Gastroenterol* 2007;42:610-615.
 33. Sokmensuer C, Onal IK, Yeniova O, et al. What are the clinical implications of nodular gastritis? Clues from histopathology. *Dig Dis Sci* 2009;54:2150-2154.
 34. Dwivedi M, Misra SP, Misra V. Nodular gastritis in adults: clinical features, endoscopic appearance, histopathological features, and response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23: 943-947.