

ORIGINAL ARTICLE

조직 검사에서 림프 여포성 위염 소견을 보인 환자에서의 결절성 위염 진단

김영중, 이선영, 이상표, 김정환, 성인경, 박형석, 심찬섭, 한혜승¹

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실, 병리학교실¹

Identification of Nodular Gastritis among Patients Diagnosed with Lymphofollicular Gastritis on a Gastric Biopsied Specimen

Young Jung Kim, Sun-Young Lee, Sang Pyo Lee, Jeong Hwan Kim, In-Kyung Sung, Hyung Seok Park, Chan Sup Shim and Hye Seung Han¹

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Nodular gastritis (NG) is a well-known endoscopic finding observed in patients with a *Helicobacter pylori* infection, which may lead to invasive gastric cancer. Lymphofollicular gastritis consists of lymphoid follicles or lymphoid cell aggregates, and is common in children. The aim of this study was to identify patients with NG from those in whom gastric biopsied specimens showed lymphoid follicles and lymphoid cell aggregates.

Methods: Subjects, whose gastric biopsy specimens showed lymphoid follicles or lymphoid cell aggregates, were included in this study. The inclusion criterion was that they underwent a serum pepsinogen assay on the day of upper gastrointestinal endoscopy. NG was diagnosed if the endoscopy findings revealed regular-sized, multiple, colorless subepithelial nodules.

Results: Among 108 subjects who showed lymphoid follicles or lymphoid cell aggregates, 13 (12.0%) revealed NG on endoscopy, and all these subjects showed positive Giemsa staining. Patients diagnosed with NG were younger ($p=0.012$) and showed a female predominance ($p=0.001$) compared to those without NG. The mean serum pepsinogen levels were higher ($p=0.001$) and lymphoid follicle-dominant subjects were more common ($p<0.001$) in the NG subjects than in those without NG. Logistic regression analysis revealed a younger age ($p=0.041$) and female gender ($p=0.002$) to be significant independent risk factors for NG.

Conclusions: NG should be distinguished from lymphofollicular gastritis because only 12% of patients showing gastric biopsy findings of lymphoid follicles and lymphoid cell aggregates demonstrated NG on endoscopy. NG is an endoscopic finding that is more common in women and in the younger population, irrespective of the biopsy findings and gastric secretory ability. (Korean J Gastroenterol 2018;71:143-152)

Key Words: Gastritis; Lymphocyte; Lymphoid tissue

서론

결절성 위염(nodular gastritis)은 내시경에서 닭살 모양의 작은 점막하 결절들이 관찰되면 진단할 수 있는 육안적 소견

으로, 한국인 성인의 약 2%에서 관찰된다.¹ 결절성 위염 환자에서의 위암은 한국과 일본에서 주로 보고되었으며, 젊은 여성에서의 위암뿐만 아니라 노인에서의 위암과도 연관성이 있는 것으로 알려졌다.²⁻⁵ 한편, 시드니 분류(Sydney classi-

Received November 27, 2017. Revised December 23, 2017. Accepted December 29, 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 © 2018. 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

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

Conflict of interest: None.

fication)에는 결절성 위염이라는 분류가 없다. 대신 서양에는 림프 여포성 위염(lymphofollicular gastritis)이라는 진단명이 있으며, 헬리코박터 파일로리 감염에 인한 림프 여포(lymphoid follicle)의 형성과 림프 혈장계 세포의 응집(lymphoplasmacell aggregates)으로 구성된 위염으로 알려진다.^{6,7} 림프 여포성 위염과 분화도가 나쁜 선암 간의 연관성은 알려지지 않았으며, 비교적 예후가 좋은 말트(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종과의 연관성에 대한 보고만 있다.⁸

결절성 위염은 림프 여포의 크기와 수, 위치에 따라서 병리 소견과 내시경 소견이 상이하다.^{9,10} 림프 여포의 과도한 형성과 응집이 점막 고유층(lamina propria)의 상부에 몰려 있으면 내시경 검사 시 2-3 mm의 결절이 뾰뾰한 작은 과립형(small-granular type)으로 보이며, 림프 여포가 점막 고유층의 하부에 있으면 4-5 mm의 납작한 모양의 큰 결절형(large-nodular type)으로 보인다.¹¹ 이처럼 림프 여포들의 위치가 깊거나 수가 적으면 조직 검사에서 증명되지 않을 수 있기에 결절성 위염의 진단기준에는 병리결과가 들어가지 않는다. 또한, 결절성 위염 환자들은 위점막 분비능이 증가하여 혈청 펩시노겐(pepsinogen, PG) I과 펩시노겐 II 수치가 높게 측정된다.^{12,13} 특히 노인 환자에서는 혈청 펩시노겐 II 수치의 상승과 혈청 펩시노겐 I/II율의 감소가 젊은 결절성 위염 환자들보다 현저하게 나타난다.¹⁴ 반면에 림프 여포성 위염은 소아에서 흔하며, 혈청 펩시노겐 수치나 분화도가 나쁜 선암으로의 진행에 대해서는 알려진 바가 없다.^{7,8}

위암의 유병률이 높은 우리나라에서는 성인에서의 결절성 위염이 소아에서의 림프 여포구성 위염과 다르다는 것을 알고, 내시경 검사 시 결절성 위염을 놓치지 않는 것이 중요하다. 하지만 아직도 두 용어가 혼동되어 사용되고 있으며, 성인에서의 결절성 위염을 소아에서의 림프 여포성 위염과 유사한 것으로 인식하여, 위암으로 진행할 수도 있는 결절성 위염 환자를 제균 치료조차 하지 않는 경향이 있다. 이는 림프 여포성 위염의 특징적인 병리 소견과 내시경 진단명인 결절성 위염의 비교에 대한 연구가 부족하기 때문으로 추정된다. 이에 본고에서는 위점막의 조직 검사 소견에서 림프 여포성 위염의 특징인 림프 여포의 형성과 림프 혈장계 세포의 응집을 보인 환자들 중에서 내시경 소견이 결절성 위염에 해당하는 환자들의 특징에 대해 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상자 선정

이 코호트 연구는 2010년 1월부터 2016년 2월 사이에 본원에서 위 내시경 조직 검사와 혈청 펩시노겐 검사를 함께 받은 20세 이상의 성인 중에서 위점막의 조직 검사 소견이 림프

여포의 형성과 림프 혈장계 세포의 응집으로 보고된 경우를 후향적 및 전향적인 방법으로 자료를 수집하여 진행하였다. 헬리코박터 파일로리 진단을 위한 특수염색(Giemsa stain)이 시행되지 않거나 조직 검사를 시행한 위치가 배경 위점막이 아닌 종양 등의 특정 병변인 경우는 대상에서 제외하였다. 또한, 신부전이나 위절제술의 과거력 등 혈청 펩시노겐 검사에 영향을 주는 요인이 있는 경우도 연구 대상에서 제외하였다. 이 연구는 본원 임상윤리위원회의 승인을 받아 진행되었으며(KUH1010574), 헬싱키 선언(Helsinki Declaration)의 윤리기준을 준수하였다(임상연구등록번호: KCT0001148).

2. 위 내시경 검사와 결절성 위염의 진단

상부위장관 내시경 검사는 본원의 소화기내과 전문의가 GIF-H260 (Olympus, Tokyo, Japan)이나 EG-2990i (Pentax, Tokyo, Japan)로 시행하였다. 색깔이 없는 작은 점막하 결절들이 규칙적으로, 무수히 나열되어 있으면 결절성 위염으로 진단하였다. 결절성 위염의 분류는 2-3 mm의 결절들로 구성된 작은 입자형과 4-5 mm의 납작한 결절들로 구성된 큰 결절형으로 구분하였다.

결절성 위염 이외의 다른 내시경 소견들에 대한 기준은 기존 연구와 같이 하였다.¹² 얇아진 점막 아래의 혈관상이 투영되어 보이면 위축성 위염으로 진단하였고, 불규칙한 흰색 용기가 산재되어 있으면 화생성 위염으로 진단하였다. 또한, 전정부의 대만 측에 긴 일직선상의 발적이 여러 개 보이면 표재성 위염으로 진단하였으며, 붉은색의 용기된 미란이 균일한 크기로 여러 개 보이면 미란성 위염으로 진단하였다.

국소 병변의 기술은 배경 위점막 소견에 이어서 기술하였다. 위나 십이지장에 점막이 결여된 점막하 염증 소견이 보이면 위궤양과 십이지장궤양으로 진단하되, 점막 결손이 없는 반흔 단계의 궤양은 제외하였다. 하부 식도에 붉은색의 미란이 보이면 미란성 식도염으로 진단하였다.

3. 병리 검사와 헬리코박터 감염에 대한 진단

위 내시경 검사 시 채취된 위점막은 포르말린에 고정해서 표본을 제작한 뒤, hematoxylin and eosin 염색과 Giemsa 염색을 시행하였다. 이 연구에서는 Giemsa 염색 양성 소견을 보일 때, 헬리코박터 파일로리균에 감염되었다고 진단하였다.

4. 배경 위점막의 조직검사 소견에 대한 분류

병리 소견은 림프 여포의 형성이 우세한 군과 림프 혈장계 세포의 응집이 우세한 군으로 세분화하였다. 명확한 종자 중심(germinal center)이 보이면 림프 여포 형성군으로 분류하였다(Fig. 1). 림프구의 응집(lymphoplasmacell infiltration)이 여포 형성보다 현저해서 종자 중심이 보이지 않으면 림프 혈

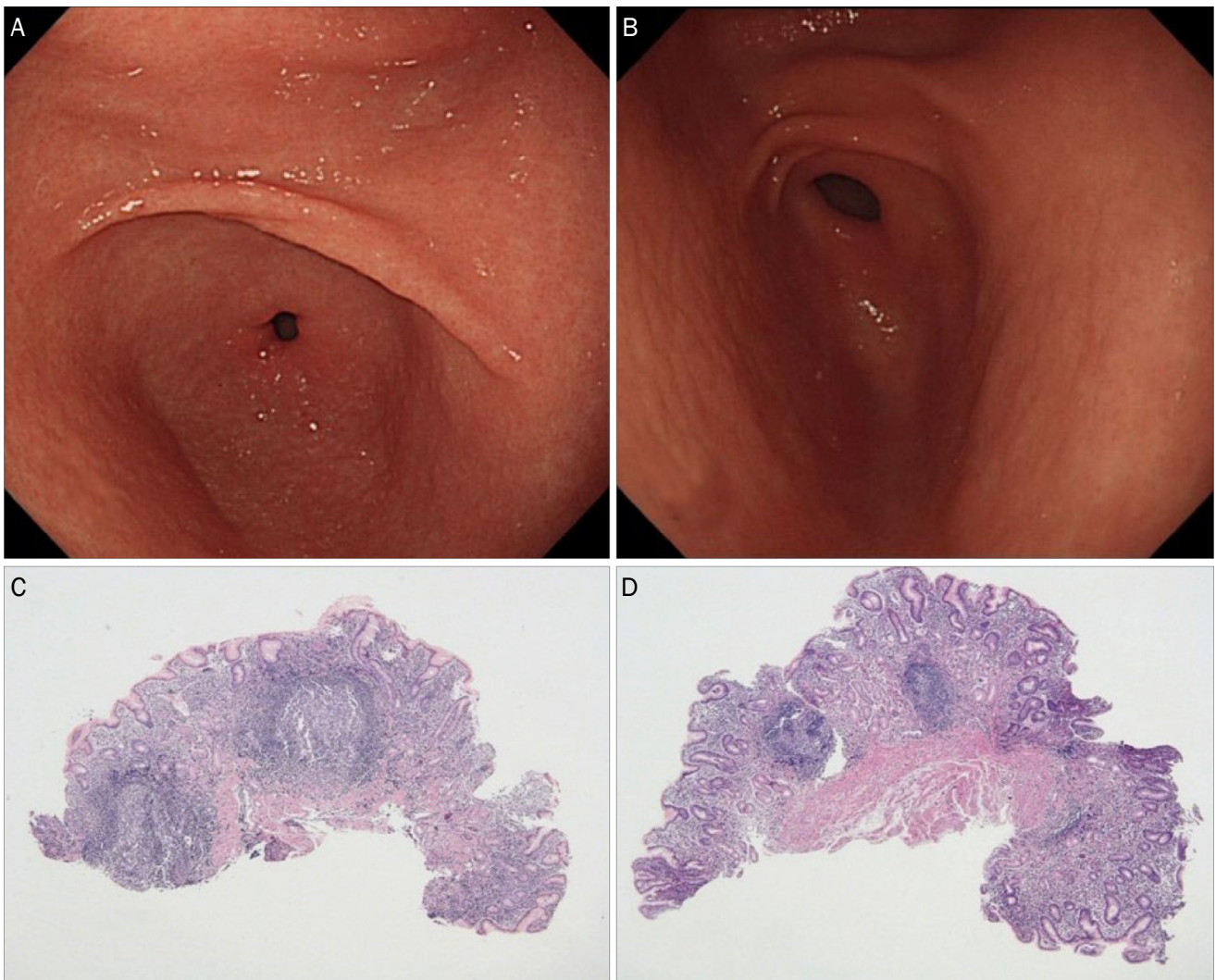


Fig. 1. Lymphoid follicle-dominant type. (A) On the upper gastrointestinal endoscopic findings, multiple 2 mm-sized, colorless subepithelial nodules were noticed. The findings were consistent with nodular gastritis of the small-granular type. (B) On the endoscopic findings, multiple 5 mm-sized, flat subepithelial nodules can be seen on the antrum. These findings are consistent with nodular gastritis of the large-nodular type. (C) On the gastric biopsied specimen of (A) taken from the proximal antrum, lymphoid follicles with prominent germinal centers were noticed with few lymphoplasmacytoid cell infiltration (H&E stain, $\times 40$). The mucosa was expanded by prominent germinal centers reaching up to the superficial layer of the lamina propria. (D) On the gastric biopsied specimen of (B) from the proximal antrum, two lymphoid follicles were noticed with few lymphoid cell aggregates. The germinal centers were smaller and deeper than the first case (H&E stain, $\times 40$).

장계 세포 응집군으로 분류하였다(Fig. 2).

5. 위점막 세포 분비능의 측정

혈청 펩시노겐 검사는 latex enhanced turbidimetric immunoassay (HBI Co., Anyang, Korea)로 시행하였다. 정상치의 기준은 혈청 PG I ≥ 70 ng/mL, PG II ≤ 15 ng/mL, PG I/II ≥ 3.0 으로 기존 연구와 같이 하였다.¹⁵

6. 통계분석

모든 통계는 PASW Statistics version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 분석하였으며, 유의수준은 p -value <0.05 로

하였다. 연속형 변수는 평균과 표준편차(standard deviation)로 표시하였고, 양군 간의 차이는 Student's t-test나 Kruskal Wallis test로 분석하였다. 정규분포를 하지 않는 경우에는 평균과 표준편차 대신 중앙치를 최소치 및 최대치와 함께 표시하였다. 범주형 변수는 빈도(%)로 표시하였고, 양군 간의 차이는 Chi-square test나 Fisher's exact test로 분석하였다. 나아가서 (1) 결절성 위염군, (2) 결절성 위염 없이 헬리코박터 감염만 있는 군, (3) 결절성 위염과 헬리코박터 감염이 모두 없는 군 간의 차이를 알기 위해서 연속형 변수는 analysis of variance (ANOVA)와 Bonferroni correction으로 분석하였으며, 범주형 변수는 Chi-square test와 Bonferroni correction

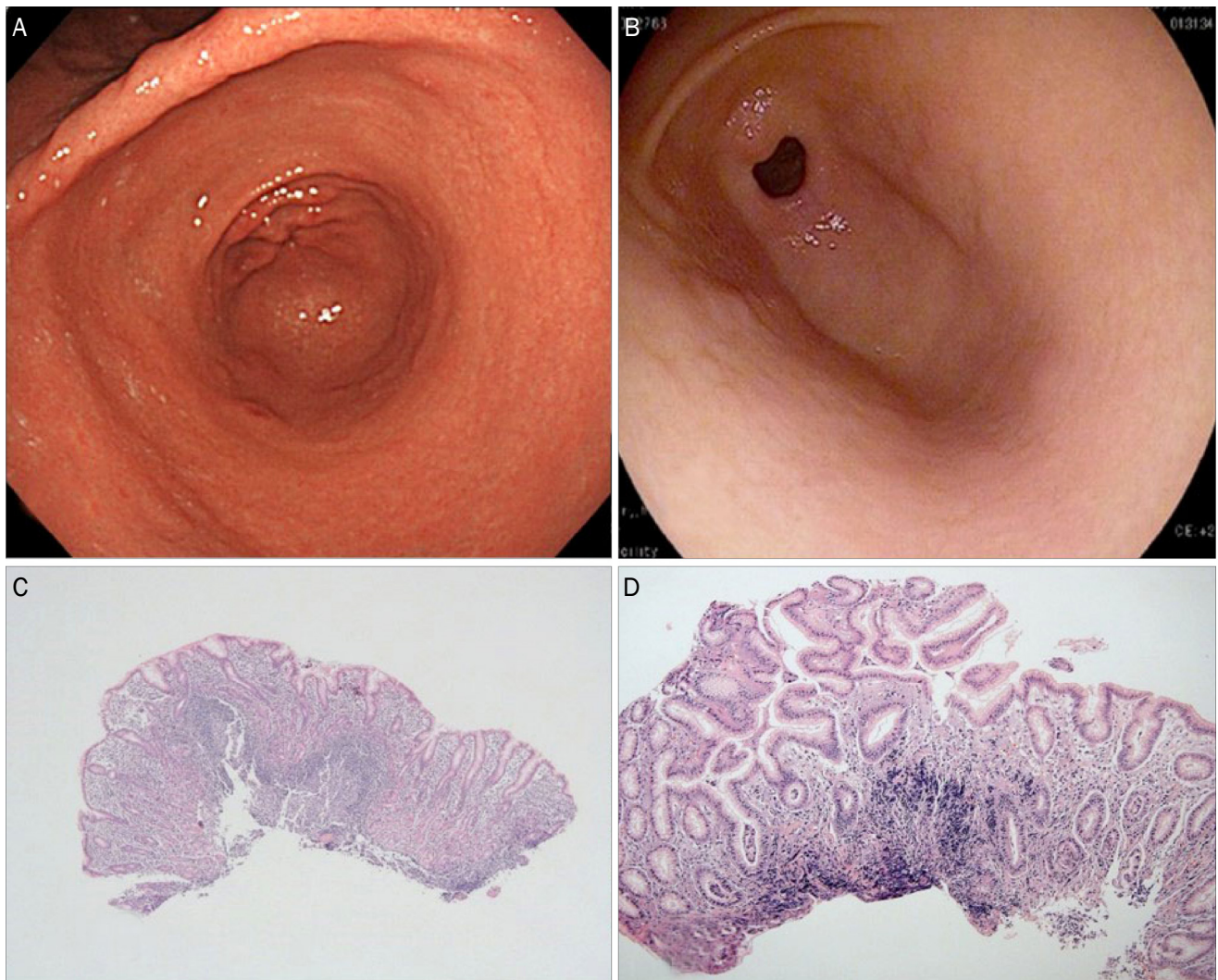


Fig. 2. Lymphoid cell aggregate-dominant type. (A) The endoscopic findings of the antrum are consistent with nodular gastritis of the small-granular type. (B) The endoscopic findings are consistent with nodular gastritis of the large-nodular type. (C) On the biopsied specimen of (A), diffuse lymphoplasmacytic infiltration can be observed as lymphoid cell aggregates (H&E stain, $\times 40$). Infiltrated lymphoplasmacytic cells on the superficial layer of the lamina propria are expanding the nodular mucosa. (D) On the biopsied specimen of (B) from the antrum, lymphoid cell aggregates can be seen on the deeper layer of lamina propria without a germinal center (H&E stain, $\times 40$).

으로 분석하였다.

결절성 위염과 유의한 상관관계를 보인 변수들에 대해서는 회귀분석을 시행하였으며, 오즈비(odds ratio)와 95% 신뢰구간(confidence intervals, CI)으로 표시하였다. 나아가서 결절성 위염 및 헬리코박터 감염 여부와 연관을 보인 연속성 변수에 대해서는 receiver operating characteristic 곡선 분석을 통해 true-positive rate (민감도)와 false-positive rate (1-특이도)를 도출하였다. 연속형 변수의 임계치(cut-off value)는 곡선 아래 면적(area under curve, AUC)과 표준 오류(standard error, SE)를 95% CI와 함께 표시하였다.

결 과

1. 연구대상자의 특징

해당 기간 동안 본원에서 혈청 펩시노겐 검사를 시행한 20세 이상의 성인 중에서 내시경 조직 검사가 위점막에서 시행된 수진자는 총 1,065명이었다. 이 중에서 배경 위점막의 조직 검사 소견이 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집 소견을 보인 사람은 108명이었다. 이들의 평균 나이는 49.6세였으며, 남성(55.6%)이 여성보다 많았다(Table 1). 만성 질환이 있는 사람은 23명이었으며, 고혈압과 당뇨약 이외의 약물을 최근 한 달 이내에 복용한 사람은 18명이었다.

Table 1. Baseline Characteristics of the 108 Subjects Whose Gastric Biopsy Specimens Showed Lymphoid Follicles or Lymphoid Cell Aggregates

Variables	Total (n=108)	Nodular gastritis+ & Giemsa+ (n=13)	p-value (vs. 83 Giemsa+)	Nodular gastritis- & Giemsa+ (n=83)	p-value (vs. 12 Giemsa-)	Nodular gastritis- & Giemsa- (n=12)	p-value (vs. 13 nodular gastritis)	p-value ^a
Age (year-old)	49.6±9.3	46.3±11.0	0.288	49.1±8.5	0.007	56.6±10.0	0.023	0.012
Female gender	48 (44.4)	12 (92.3)	<0.001	30 (36.1)	0.362	6 (50)	0.030	0.001
Body mass index (kg/m ²)	24.3±4.0	24.0±4.6	0.819	24.2±4.0	0.483	25.1±3.8	0.503	0.747
Comorbidity	23 (21.3)	2 (15.4)	0.726	20 (24.1)	0.290	1 (8.3)	0.531	0.394
Hypertension	15 (13.9)	1 (7.7)	0.684	13 (15.7)	0.687	1 (8.3)	0.740	0.209
Diabetes mellitus	8 (7.4)	2 (15.4)	0.240	5 (6.0)	0.566	1 (8.3)	0.531	0.564
Cardiovascular disease	8 (7.4)	0 (0)	0.593	8 (9.6)	0.590	0 (0)	-	0.235
Recent medication	18 (16.7)	4 (30.8)	0.221	12 (14.5)	0.560	2 (16.6)	0.645	0.341
Aspirin	6 (5.6)	2 (15.4)	0.186	4 (4.8)	0.577	0 (0)	0.480	0.240
NSAID	6 (5.6)	1 (7.7)	0.447	3 (3.6)	0.118	2 (16.6)	0.593	0.221
Hormone replacement	5 (4.6)	1 (7.7)	0.447	3 (3.6)	0.423	1 (8.3)	0.740	0.727

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

^aDifferences between the three groups were analyzed using analysis of variance with Bonferroni correction for the continuous variables and Chi-square test with Bonferroni correction for the categorical variables.

Table 2. Serum Pepsinogen Assay, Endoscopy, and Gastric Biopsy Findings according to the Presence of Nodular Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection

Variables	Nodular gastritis+ & Giemsa+ (n=13)	p-value (vs. 83 Giemsa+)	Nodular gastritis- & Giemsa+ (n=83)	p-value (vs. 12 Giemsa-)	Nodular gastritis- & Giemsa- (n=12)	p-value (vs. 13 nodular gastritis)	p-value ^a
Pepsinogen I (ng/mL)	74.3±28.9	0.379	68.4±21.2	<0.001	43.4±16.6	0.004	0.001
Pepsinogen II (ng/mL)	21.9±9.1	0.439	19.8±8.7	<0.001	10.3±4.3	0.001	0.001
Pepsinogen I/II ratio	3.5±0.8	0.393	3.9±1.5	0.045	4.9±2.3	0.049	0.062
Background gastric mucosa		<0.001		0.294		<0.001	<0.001
Normal finding	0 (0)		15 (18.1)		0 (0)		
Nodular gastritis	13 (100.0)		0 (0)		0 (0)		
Erosive gastritis	0 (0)		15 (18.1)		4 (33.3)		
Metaplastic gastritis	0 (0)		11 (13.3)		1 (8.4)		
Chronic atrophic gastritis	0 (0)		42 (50.5)		7 (58.3)		
Co-existing erosive esophagitis	1 (7.7)	0.652	6 (7.2)	0.021	4 (33.3)	0.160	0.034
Co-existing peptic ulcer disease	0 (0)	0.588	7 (8.4)	0.590	0 (0)	-	0.324
Dominant pathology		0.340		0.001		0.001	<0.001
Lymphoid follicles	11 (84.6)		58 (69.9)		2 (16.7)		
Lymphoid cell aggregations	2 (15.4)		25 (30.1)		10 (83.3)		

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

^aDifferences between the three groups were analyzed using analysis of variance with Bonferroni correction for the continuous variables and Chi-square test with Bonferroni correction for the categorical variables.

2. 결절성 위염 환자의 비율

림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집의 위점막 조직 검사 소견을 보인 108명 중에서 위 내시경 검사 소견이 결절성 위염으로 진단된 사람은 13명(12%)이었다. 만성 위축성 위염은 49명, 미란성 위염은 19명, 화생성 위염은 12명에서 관찰되었으며, 15명은 정상 위점막 소견을 보였다(Table 2). 결절성 위염 환자군의 배경 위점막의 내시경 소견은 다른 두 군과 각각 유의한 차이를 보였으나, 결절성 위염이 없는 헬리

코박터 감염자군과 감염이 없는 군 간의 배경 위점막 소견의 차이는 유의하지 않았다($p=0.294$).

결절성 위염 환자들의 평균 연령은 46.3세로 다른 군에 비해 낮았으며, 헬리코박터 감염이 없는 환자들의 평균 연령은 56.6세로 다른 군에 비해 높았다($p=0.012$). 그러나 결절성 위염 환자군과 헬리코박터 감염자군 간의 평균 연령 차이는 없었다($p=0.288$). 결절성 위염 환자들의 여성의 비율은 92.3%로 다른 군에 비해 높았으나($p=0.001$), 헬리코박터 감염자군과 감염

Table 3. Main Pathology Findings of 13 Nodular Gastritis Patients

Pathology finding	Endoscopy finding	Subject	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PG I/II ratio	Other findings
Lymphoid follicle-dominant	Small-granular type	F/25	111.1	21.4	5.2	-
		F/33 ^a	61.1	18.0	3.4	Follow-up tests after 48 months
		F/53	35.7	11.8	3.0	-
		F/41	75.3	18.0	4.2	-
		F/47	57.7	18.5	3.1	-
	Large-nodular type	M/36	67.0	20.2	3.3	-
		F/48 ^a	68.3	28.3	2.4	Follow-up tests after 13 months
		F/53	70.1	27.4	2.6	-
		F/55 ^a	70.4	20.6	3.4	Follow-up tests after 49 months
		F/59	152.1	47.6	3.2	DM
Lymphoid cell aggregates-dominant	Small-granular type	F/37	51.8	11.7	4.4	-
	Large-nodular type	F/55	75.4	21.1	3.6	-
						DM, HTN, erosive esophagitis

F, female; M, male; PG, pepsinogen; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension.

^aThree subjects were followed up using serum pepsinogen assay and upper gastrointestinal endoscopy. All of them showed persistent *Helicobacter pylori* infection with regression of nodules.

Table 4. Pathology and Endoscopy Findings of 12 Subjects without a *H. pylori* Infection

Pathology finding	Endoscopy finding	Subject	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PG I/II ratio	Other findings
Lymphoid follicle-predominant	Erosive gastritis	F/57 ^a	66.1	10.6	6.2	Follow-up tests after 58 months
	Chronic atrophic gastritis	M/39	50.9	11.0	4.6	-
Lymphoid cell aggregate-predominant	Erosive gastritis	F/47	38.1	8.2	4.7	-
		F/54	23.7	21.0	1.1	NSAIDs
		F/57	58.2	12.2	4.8	Hormone replacement therapy
	Chronic atrophic gastritis	M/62	16.1	14.1	1.1	NSAIDs
		F/66	38.3	7.0	5.5	-
		F/69 ^a	35.4	5.3	6.6	Follow-up tests after 24 months
		M/41	68.8	7.9	8.7	-
	Chronic atrophic gastritis & erosive esophagitis	M/63 ^a	43.1	11.8	3.9	DM, HTN, <i>H. pylori</i> eradication history, Follow-up tests after 12 months
		M/68	27.7	7.2	3.8	-
	Metaplastic gastritis & erosive esophagitis	M/56	53.9	7.0	7.7	-

F, female; M, male; PG, pepsinogen; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

^aThree subjects were followed up using serum pepsinogen assay and upper gastrointestinal endoscopy. Neither nodular gastritis nor positive Giemsa staining was found at the follow-up tests. One subject (M/63) still showed lymphoid cell aggregates at the follow-up endoscopic biopsied specimen taken from the antrum.

이 없는 군 간의 성별 차이는 유의하지 않았다($p=0.362$).

3. 위점막 분비능의 차이

결절성 위염군의 혈청 펩시노겐 I과 펩시노겐 II 수치는 다른 군에 비해 높게 측정되었다(Table 2). 결절성 위염이 없어 헬리코박터 감염이 있으면 감염이 없는 군에 비해서 높은 혈청 펩시노겐 I과 펩시노겐 II 수치를 보였으나, 결절성 위염 환자군과 나머지 헬리코박터 감염자군 간에는 혈청 펩시노겐 I ($p=0.379$)과 펩시노겐 II ($p=0.439$) 수치에 유의한 차이를 보이지 않았다. 결절성 위염 환자들 중에 혈청 펩시노겐 II 수치

가 10 ng/mL 이하로 감소된 사람은 없었으며, 13명 중 11명이 정상치인 15 ng/mL보다 상승된 소견을 보였다(Table 3). 반면, 헬리코박터 감염이 없는 군은 모두 혈청 펩시노겐 I 수치가 70 ng/mL 미만으로 비정상 소견을 보였다(Table 4).

혈청 펩시노겐 수치가 결절성 위염 및 헬리코박터 감염과 유의한 연관성으로 보였기에 결절성 위염 및 헬리코박터 감염 여부에 대한 혈청 펩시노겐 I, 펩시노겐 II의 임계치를 구하기 위해서 receiver operating characteristic 분석을 시행하였다. 그 결과, 결절성 위염을 시사하는 혈청 펩시노겐 I의 임계치는 67.0 ng/mL (AUC=0.599, SE=0.078, 95% CI=0.447-0.751, 민

Table 5. Characteristics of the Subjects according to the Pathology Findings

Variables	Lymphoid follicle-predominant (n=71)	Lymphoid cell aggregate-predominant (n=37)	p-value
Age (year-old)	48.9±9.1	51.1±9.6	0.231
Female gender	31 (43.7)	17 (45.9)	0.821
Body mass index (kg/m ²)	24.3±4.0	24.3±4.3	0.960
Pepsinogen I (ng/mL)	68.0±23.4	63.1±22.6	0.298
Pepsinogen II (ng/mL)	19.6±9.0	17.9±8.7	0.373
Pepsinogen I/II ratio	3.8±1.2	4.2±2.1	0.265
Background gastric mucosa			0.492
Normal endoscopy finding	11 (15.5)	4 (10.8)	
Nodular gastritis	11 (15.5)	2 (5.4)	
Erosive gastritis	11 (15.5)	8 (21.6)	
Chronic atrophic gastritis	30 (42.2)	19 (51.4)	
Metaplastic gastritis	8 (11.3)	4 (10.8)	
Gastric ulcer	4 (5.6)	1 (2.7)	0.502
Duodenal ulcer	2 (2.8)	0 (0)	0.785
Erosive esophagitis	7 (9.9)	4 (10.8)	0.877

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

Table 6. Independent Risk Factors for the Presence of Nodular Gastritis

Significant variables	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Old age	0.901	0.816-0.996	0.041
Male gender	0.025	0.002-0.261	0.002
Pepsinogen I level	1.002	0.996-1.041	0.896
Pepsinogen II level	1.030	0.929-1.141	0.578
Pathology finding			
Lymphoid follicle-predominant	2.629	0.464-14.889	0.275
Lymphoid aggregate-predominant	1		
Coexisting erosive esophagitis	0.244	0.016-3.799	0.314

감도 69.2%, 특이도 61.1%, $p=0.247$)로 유의하지 않았으며, 혈청 펩시노겐 II의 임계치도 17.8 ng/mL (AUC=0.633, SE=0.068, 95% CI=0.499-0.767, 민감도 84.6%, 특이도 58.9%, $p=0.120$)로 유의하지 않았다. 한편, 헬리코박터 감염을 시사하는 혈청 펩시노겐 I의 임계치는 55.9 ng/mL (AUC=0.834, SE=0.046, 95% CI=0.743-0.924, 민감도 75.5%, 특이도 72.2%, $p<0.001$)로 유의하였으며, 혈청 펩시노겐 II의 임계치는 12.5 ng/mL (AUC=0.911, SE=0.039, 95% CI=0.836-0.987, 민감도 82.7%, 특이도 88.9%, $p<0.001$)로 유의하였다.

4. 위 내시경 검사와 조직 검사 소견

결절성 위염 환자 13명 모두에서 헬리코박터 감염이 진단되었으며, 결절성 위염이 없는 95명 중 12명에서는 감염이 없었다. 미란성 식도염의 유병률은 헬리코박터 감염이 없는 군에서 유의하게 높았으며, 위궤양 5예(급성기 2예와 치유기 3예)와 십이지장 궤양 2예(급성기 1예와 치유기 1예)는 모두 헬리코박터 감염자 중에서 결절성 위염이 없는 경우에만 진단

되었다(Table 2).

병리 소견을 분석한 결과, 결절성 위염 환자에서는 림프 여포 형성군이 림프 혈관계 세포 응집군보다 많았다($p<0.001$). 반면에 헬리코박터 감염이 없는 경우에는 림프 혈관계 세포 응집군이 림프 여포 형성군보다 많았으나($p=0.001$), 결절성 위염 환자군과 나머지 헬리코박터 감염자군 간에는 유의한 차이가 없었다($p=0.340$). 결절성 위염 유무 및 헬리코박터 감염 여부에 따른 병리 아형의 차이가 현저하였기에, 다른 인자들에 대해서도 림프 여포 형성군과 림프 혈관계 세포 응집군 간에 차이가 있는지 비교해 보았다. 그러나 다른 변수들과 병리 소견 간의 연관성은 관찰되지 않았다(Table 5).

5. 결절성 위염과 독립적으로 연관성을 보이는 변수

회귀분석을 통해서 유의한 변수들을 분석한 결과, 나이와 성별만이 독립적으로 유의하였다(Table 6). 나이가 많으면 결절성 위염의 위험도가 0.901배 감소하였고($p=0.041$), 남성이면 위험도가 0.025배 감소하였다($p=0.002$). 즉, 혈청 펩시노겐 수치나 병리 소견과 무관하게, 나이가 젊고 여성일수록 결

결절성 위염으로 진단될 가능성이 높았다.

고 찰

본고에서는 림프 여포성 위염의 특징적인 병리 소견인 림프 여포의 형성과 림프 혈장계 세포의 응집을 보이는 환자들의 내시경 소견과 혈청 펩시노겐 수치를 분석하였다. 그 결과, 단 12%만이 결절성 위염으로 진단되며, 대부분은 결절성 위염으로 보이지 않는다는 사실을 확인하였다. 조직 검사에서 림프 여포성 위염의 소견을 보일 때, 결절성 위염으로 진단될 가능성은 여성이거나 나이가 어릴수록 높았다. 높은 혈청 펩시노겐 수치와 림프 여포 형성 우세 소견을 보인 경우에도 결절성 위염일 가능성이 높았으나, 단독적으로 유의한 인자는 아닌 것으로 보고되었다.

내시경 검사 시 관찰되는 결절성 위염의 결절은 yellowish-white nodule로 불리기도 하며, 조직 검사 시 림프구 침윤이 저명한 림프구 결절이 보이는 경우가 흔하다.¹⁶ 하지만 림프 여포의 크기가 작거나 수가 적거나 위치가 깊으면 조직 검사 시 림프 혈장계 세포 응집만 채취될 수도 있다.⁹⁻¹¹ 이 연구에서도 결절성 위염 환자들 대부분에서 림프 여포가 관찰되었으나, 두 명에서는 림프 혈장계 세포 응집이 관찰되었다. 결절성 위염 환자 모두에서 헬리코박터 감염이 진단되었다는 것을 감안할 때, 이 두 명에서는 림프 여포의 수가 적었거나 림프 여포가 점막 고유층의 심부에 있어서 내시경 조직 검사 시 채취되지 않았을 것으로 추정된다. 결절성 위염의 조직 검사 소견을 분석한 외국 연구에 의하면 헬리코박터 감염자와 결절성 위염 환자 간에 이형성증, 염증의 활성도, 장상피화생, 림프구 비대 진단율에는 차이가 없었으며, 상피내 림프구 증가(intraepithelial lymphocytosis)만 결절성 위염 환자에서 더 흔하게 관찰되었다.¹⁷ 즉, 결절성 위염은 조직 검사에서 림프 여포가 나오지 않는 경우도 많으므로, 결절성 위염의 진단 기준에는 병리기준을 포함시키지 말아야 한다.

헬리코박터 감염자에서의 위점막 분비능 상승은 이번 연구에서도 뚜렷하게 관찰되었다. 나아가서 감염자 중에서도 결절성 위염이 있는 경우에는 혈청 펩시노겐 I 과 펩시노겐 II 수치가 더 높았다. 하지만 회귀분석 시 혈청 펩시노겐 수치는 결절성 위염에 대한 단독 위험인자는 아니었으며, 나이와 성별에 비해서 결절성 위염과 연관성이 적었다. 이는 혈청 펩시노겐 수치와 상관없이 젊거나 여성일수록 결절성 위염의 위험성이 높으며, 위점막 분비능의 상승은 이차적인 변화일 가능성을 간접적으로 시사한다. 또한, 결절성 위염 환자군과 헬리코박터 감염자군 간의 평균 연령과 펩시노겐 수치 및 조직 검사 소견에 유의한 차이가 없었다는 것은 위점막 분비능이 상승되고 림프 여포 형성이 현저한 활동성 헬리코박터 감염은

성별과 무관하게 젊은 연령일수록 흔하다는 것을 가리킨다. 한편, 감염자군과 감염이 없는 군 간에 성별 차이가 없었다는 것은 어린 나이보다 여성이라는 것이 결절성 위염의 중요한 연관 요소라는 것을 시사하며, 이 연구의 회귀분석 결과와 일치하는 소견이다.

비록 지금까지 게재된 논문들은 환자-대조군 연구와 증례 보고에 불과하지만, 젊은 여성에서의 결절성 위염은 분화도가 나쁜 선암과 연관이 있으므로 주의해야 한다.^{2-4,18} 그러나 우리나라에서는 아직도 결절성 위염에서의 위암의 위험성을 간과하여 제균 치료의 적응증에조차 포함시키지 않았다.¹⁹ 이 연구에 포함된 결절성 환자들도 대부분 제균 치료를 받지 못하였으며, 추적 조직 검사를 받은 세 명의 결절성 위염 환자 모두에서 헬리코박터 감염이 여전히 관찰되었다. 그러나 결절성 위염은 추적 검사에서 더 이상 관찰되지 않았는데, 헬리코박터 제균 치료 없이도 약 2년 반 후에는 결절들이 사라지기 때문이다.^{20,21} 그러나 감염 지속 상태에서의 결절의 자연 소멸은 헬리코박터 제균 치료 시의 결절 소멸에 비해서 느리므로, 결절성 위염 환자에서의 제균 치료는 적극적으로 시행되어야 한다.^{22,23} 고시개정안(보건복지부 공고 제2017-740호)의 행정 예고에 의하면 2018년에는 제균 치료의 적응증이 확대되어, 환자가 동의하면 결절성 위염 환자도 제균 치료를 할 수가 있다. 그러나 지금처럼 대다수의 내시경 시행의들이 결절성 위염을 림프 여포구성 위염과 혼동하는 상태라면 고시 개정 이후에도 결절성 위염 환자에게 제균 치료조차 권하지 않을 위험성이 높다. 따라서 지금 이 시점에서 결절성 위염을 림프 여포구성 위염과 다른 위염으로 제대로 인식하는 것이 중요하다.

본고에서는 배경 위점막의 조직 검사 결과가 림프 여포의 형성과 림프 혈장계 세포로 보고된 성인 중에서 같은 날에 혈청 펩시노겐 검사까지 진행한 수진자만을 분석하였기에 전체 대상자가 108명으로 적다는 한계점이 있다. 본고에서 조직 검사 결과가 명확한 것만 모아서 모집단인 결절성 위염보다 적은 수만 연구한 이유는 이미 모집단에 대한 외국 연구가 많음에도 불구하고,^{9-11,16,18,21,23} 우리나라에서는 여전히 결절성 위염이 림프 여포구성 위염과 혼동되고 있기 때문이다. 따라서 본고에서는 기존의 외국 연구들과 반대로 림프 여포구성 위염의 특징적인 병리 소견을 바탕으로 내시경 소견을 보여줌으로써, 왜 결절성 위염은 림프 여포구성 위염과 다르게 취급되어야 하는지, 왜 결절성 위염은 내시경 소견으로 진단하며 진단 기준에 병리 소견이 중요하지 않은지를 보여주고자 하였다. 그 결과, 결절성 위염 환자가 13명으로 적었음에도 불구하고, 통계학적으로 유의한 인자들을 찾을 수 있었다. 또한, 헬리코박터 감염이 없는 경우에는 미란성 식도염이 유의하게 많았으며, 혈청 펩시노겐 수치는 유의하게 낮았다는 것도 증명할 수 있었다. 나아가서 연구대상자 중에는 표재성 위염 증례

가 없었는데, 이 연구에서는 배경 위점막의 조직 검사 소견이 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집 소견을 보인 대상자만 포함시켰기 때문으로 추정된다. 표재성 위염은 헬리코박터 감염과 무관한 내시경 소견으로 위암의 전암성 병변이 아니며, 조직 검사에서 이상 소견을 보일 가능성은 희박하다.²⁴ 따라서 연구대상자를 더 늘려도 이 연구의 결과는 크게 달라지지 않았을 것으로 추정된다.

결론적으로, 위점막의 조직 검사 소견에서 림프 여포성 위염의 특징인 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집이 보고되어도, 단 12%만이 위 내시경 검사에서 결절성 위염으로 진단되므로, 림프 여포성 위염과 결절성 위염은 구분되어야 한다. 특히, 위암의 유병률이 높은 우리나라에서는 결절성 위염이 분화도가 나쁜 선암으로 진행할 수 있음을 상기하고, 젊은 성인이거나 여성일 때는 소아에서의 림프 여포성 위염과 달리 심각하게 취급해야 한다. 나아가서 결절성 위염은 림프 여포의 크기, 수, 위치에 따라서 병리 소견이 다양하게 보고될 수 있다는 사실을 알고, 내시경 검사 시 결절성 위염을 놓치지 않도록 주의해야겠다.

요 약

목적: 결절성 위염은 헬리코박터 파일로리에 감염 시 보이는 내시경 소견으로 위암과의 연관성이 알려져 있다. 림프 여포성 위염은 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집으로 구성된 위염으로, 소아에서 흔하며 위암과의 연관성은 알려지지 않았다. 본고에서는 위점막의 조직 검사 소견에서 림프 여포성 위염의 특징인 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집을 보인 환자들 중에서 위 내시경 시 결절성 위염 소견을 보이는 환자들의 특징에 대해 조사하였다.

대상 및 방법: 위 내시경 검사와 혈청 펩시노겐 검사를 같은 날 받은 성인 중에서 조직검사 소견이 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집으로 보고된 경우를 대상으로 하였다. 결절성 위염은 위 내시경 검사에서 균일한 크기의 무색 점막하 결절들이 무수히 많이 보일 때 진단하였다.

결과: 혈청 펩시노겐 검사와 내시경 조직 검사를 동시에 받은 수진자 중에서 림프 여포의 형성과 림프 혈관계 세포의 응집 소견을 보인 사람은 108명이었으며, 13명(12%)이 결절성 위염으로 진단되었다. 결절성 위염군은 다른 군에 비해 어렸고($p=0.012$), 여성이 많았으며($p=0.001$), 혈청 펩시노겐 수치가 높았고($p=0.001$), 림프 여포의 형성이 림프 혈관계 세포의 응집보다 우세한 경우가 많았다($p<0.001$). 회귀분석 시 유의한 연관성을 보인 변수는 여성($p=0.002$)과 어린 나이($p=0.041$)였다.

결론: 조직 검사에서 림프 여포성 위염 소견을 보인 사람 중

12%만이 결절성 위염 소견을 보이므로, 림프 여포성 위염은 결절성 위염과 구분되어야 한다. 결절성 위염은 조직검사 결과나 위점막 분비능과 상관 없이, 여성이거나 젊은수록 진단될 가능성이 높다.

색인단어: 위염; 림프구; 림프 조직

REFERENCES

- 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.
- Kamada T, Tanaka A, Yamanaka Y, et al. Nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with diffuse-type gastric cancer in young patients. *Dig Endosc* 2007;19:180-184.
- Jun TY, Kim SH, Kim OG, et al. A case of gastric signet ring cell carcinoma in young adult with nodular gastritis; on follow-up without *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2014;14:113-116.
- Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Five cases of nodular gastritis and gastric cancer: a possible association between nodular gastritis and gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2002;34:819-820.
- Kitamura S, Yasuda M, Muguruma N, et al. Prevalence and characteristics of nodular gastritis in Japanese elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1154-1160.
- Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:31-34.
- Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36:228-233.
- Miyamoto M, Haruma K, Hiyama T, et al. High incidence of B-cell monoclonality in follicular gastritis: a possible association between follicular gastritis and MALT lymphoma. *Virchows Arch* 2002;440:376-380.
- 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.
- Nagata T, Ishitake H, Shimamoto F, et al. Histopathological study of the relationship between lymphoid follicles and different endoscopic types of nodular gastritis. *Rinsho Byori* 2014;62:1031-1039.
- Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, et al. Histological features of nodular gastritis and its endoscopic classification. *J Dig Dis* 2011;12:436-442.
- 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.
- Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med* 2016;31:835-844.
- Shimatani T, Inoue M, Iwamoto K, et al. Gastric acidity in patients with follicular gastritis is significantly reduced, but can be normalized after eradication for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005;10:256-265.

15. Choi HS, Lee SY, Kim JH, et al. Combining the serum pepsinogen levels and *Helicobacter pylori* antibody test for predicting the histology of gastric neoplasm. *J Dig Dis* 2014;15:293-298.
16. 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.
17. 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.
18. Shiotani A, Kamada T, Kumamoto M, et al. Nodular gastritis in Japanese young adults: endoscopic and histological observations. *J Gastroenterol* 2007;42:610-615.
19. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
20. Kim JW, Lee SY, Kim JH, et al. Nodule regression in adults with nodular gastritis. *Gastroenterology Res* 2015;8:296-302.
21. Sakaguchi M, Amemoto K, Honda M, et al. Clinical evaluation of nodular gastritis: follow-up by endoscopy and histopathology. *Gastroenterol Endosc* 2006;48:2477-2485.
22. 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.
23. 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.
24. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.