

위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 미치는 인자에 대한 전향적 연구

황영재¹, 김나영^{1,2}, 윤창용¹, 권민구¹, 백성민¹, 권영재¹, 이해승³, 이제봉⁴, 최윤진¹, 윤혁¹, 신철민¹, 박영수¹, 이동호^{1,2}

분당서울대학교병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소², 분당서울대학교병원 병리과³, 의학연구협력센터 통계과⁴

Predictive Factors for Improvement of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: A Long-term Prospective Clinical Study

Young-Jae Hwang¹, Nayoung Kim^{1,2}, Chang Yong Yun¹, Min Gu Kwon¹, Sung Min Baek¹, Yeong Jae Kwon¹, Hye Seung Lee³, Jae Bong Lee⁴, Yoon Jin Choi¹, Hyuk Yoon¹, Cheol Min Shin¹, Young Soo Park¹, Dong Ho Lee^{1,2}

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital¹, Seongnam, Department of Internal Medicine and Institute of Liver Research, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Department of Pathology³ and Division of Statistics in Medical Research Collaborating Center⁴, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Background/Aims: To investigate the predictive factors for improvement of atrophic gastritis (AG) and intestinal metaplasia (IM). **Materials and Methods:** A total of 778 subjects were prospectively enrolled and followed up for 10 years. Histological analysis of AG and IM was performed by using the updated Sydney system. To find the predictive factors for reversibility of AG and IM, 24 factors including genetic polymorphisms and bacterial and environmental factors were analyzed.

Results: In all subjects, the predictive factor by multivariate analysis for improvement of both antral and corpus AG was successful eradication. The predictive factors for improvement of antral IM were age and successful eradication. The predictive factor for improvement of corpus IM was successful eradication. In patients with *Helicobacter pylori* infection, age and *cagA* were predictive factors for improvement of AG and IM. In patients with *H. pylori* eradication, monthly income and *cagA* were predictive factors for improvement of AG and IM.

Conclusions: *H. pylori* eradication is an important predictive factor of regression of AG and IM and would be beneficial for the prevention of intestinal-type gastric cancer. Young age, high income, and *cagA* are additional predictive factors for improving AG and IM status. Thus, various factors affect the improvement of AG and IM. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:186-197)

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

서론

위암은 대한민국에서 유병률(61.3명/100,000명)과 사망률(18.6명/100,000명)이 높은 암이며¹ 세계적으로도 유병률과 사망률이 높은 암이다.²⁻⁵ 그래서 위암의 위험인자에 대한 교정 및 조기 진단이 중요하다.⁶⁻⁹ 대한민국에서는 암검진사업으로 40세

이상 성인에게 위내시경 검진을 권유하고 있어서 많은 사람들이 위내시경을 시행하였고 이를 토대로 위험인자 및 위암 예방에 대한 여러 연구가 이루어지고 있다.^{7,10-15}

고염식, 흡연, 음주, 위암의 가족력 등 여러 위암의 위험인자 중에서 가장 중요한 원인은 헬리코박터 균 감염 및 이로 인한 위축성 위염, 장상피화생으로 알려져 있다.¹⁴⁻²² 특히 우리나라에서는 헬리코박터 균 양성 위암이 대부분일 정도로 헬리코박터 균의 감염이 가장 중요한 원인이다.^{15,23,24} 위내시경 검사에서 헬리코박터 균이 확인되지 않은 환자에서 위축성 위염과 장상피화생이 있는 경우는 헬리코박터 균이 생존하기 어려워 자연 소실되었을 경우가 많다고 알려져 있다.²⁵ 헬리코박터 제거 치료를 할 경우 위암이 예방된다는 연구는 많았으며 특히 장형 위암에서 예방효과가 두드러졌다는 연구도 있으니²⁶ 위암을 예방하는 기전에 대해서는 아직 연구가 부족하다.^{16,17,27-29}

Received: June 1, 2018 Revised: July 21, 2018 Accepted: July 22, 2018

Corresponding author: Nayoung Kim
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 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>

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant for the Global Core Research Center (GCRC), funded by the Korean government (MSIP) (No. 2011-0030001).

위축성 위염과 장상피화생은 장형 위암의 원인이라고 알려져 있다.^{15,17,19,22} 위축성 위염은 염증으로 위점막 세포가 파괴되어 위 점막의 정상적인 조직이 섬유화된다. 그래서 내시경 소견 상 위점막의 두께가 얇아져서 점막하 혈관이 잘 보이는 것이 특징이다.¹⁵ 장상피화생은 염증으로 소실된 위 점막 세포의 위치에 소장이나 대장 세포가 대체되는 것으로 위축성 위염 후에 발생한다. 내시경 소견 상 위 표면이 창백하고 울퉁불퉁하게 보인다.¹⁵ 위축성 위염과 장상피화생은 나이가 많아질수록 증가하며 특히 헬리코박터 균에 감염된 경우 유병률이 급속하게 증가하는 것으로 밝혀져 헬리코박터 균이 가장 중요한 원인으로 알려져 있다.³⁰

그러나 위암의 원인인 위축성 위염과 장상피화생이 호전될 수 있는지, 만약 호전된다면 어떤 이유로 호전될 수 있는지에 대해서도 연구가 부족하다.¹⁶ 헬리코박터 제균 치료를 하는 경우 위염을 호전시키고 점막 손상 및 DNA 손상을 방지한다고 알려져 있으나 위축성 위염이나 장상피화생이 진행된 경우에도 제균 치료로 이득을 얻을 수 있는지 명확하게 밝힌 연구가 부족했다.^{31,32} 우리는 10년간 대규모 환자군을 대상으로 위축성 위염과 장상피화생이 헬리코박터 제균 치료로 호전될 수 있음을 연구하였다.³³ 이러한 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 미치는 요인에 대한 다변량 연구를 하여 어떤 요인이 호전에 영향을 미치는지 알아보고자 했다.

대상 및 방법

1. 연구 집단

2006년 2월 1일부터 2015년 7월 31일까지 분당서울대학교 병원으로 내원하여 소화불량, 복통 등 증상에 대한 감별이나 위암 검진을 위하여 위내시경을 시행 받기로 한 환자에게 헬리코

박터 검사 및 위축성 위염, 장상피화생 검사에 대해 설명하였다. 연구 참여에 동의한 환자에게는 첫 참여 이후로 매년 위내시경 추적 검사를 받도록 권유하였다. 그러나 환자에게 내시경 검사 등 추적 검사에 대한 경제적 지원이 불가능하였고 국가 위암검진사업에서 2년마다 위내시경 검진을 지원하고 있기 때문에 모든 환자가 매년 내시경 추적 검사를 하지 못하였다. 이를 보완하기 위하여 연구에 참여한 후 추적 내시경을 받은 환자 중에서 위내시경으로 시행한 조직검사서 위축성 위염 또는 장상피화생으로 진단받은 환자 중 최소 1년 이후에 추적 위내시경 검사를 2번 이상 받은 환자를 최종 연구대상자로 하였다. 각 환자에서 추적 주기가 다를 수 있는 점을 보완하기 위해 위축성 위염 또는 장상피화생의 grade 변화의 추세를 각 개인 별로 첫 내시경 때와 추적 내시경 때의 grade를 통하여 파악하였다. 위암의 과거력이 있거나 위암 및 위선종을 진단받은 환자를 연구에서 제외한 결과 총 778명의 환자가 연구 기준에 적합하였다.

2. 위내시경 검사

처음 위내시경을 할 때 헬리코박터 진단 및 위축성 위염, 장상피화생 검사를 위해 전정부 소만에서 3개, 체부 소만에서 3개, 전정부 대만에서 2개, 체부 대만에서 2개의 검체를 채취하였다(Fig. 1A). 이 검체로 위축성 위염과 장상피화생의 진단 및 grade 정도를 확인하기 위한 조직학적 분석 및 헬리코박터 감염 여부를 위한 검사를 시행하였다. 추적 내시경에서는 전정부 소만, 체부 소만, 전정부 대만, 체부 대만에서 각각 1개씩 총 4개의 검체를 채취하였다(Fig. 1B). 추적 내시경검사서 얻은 검체로 위축성 위염과 장상피화생의 grade 변화 정도를 확인하였다. 위축성 위염과 장상피화생의 내시경 진단은 관찰자마다 차이가 있을 수 있으며 전정부와 체부에 따라 전암 병변의 분

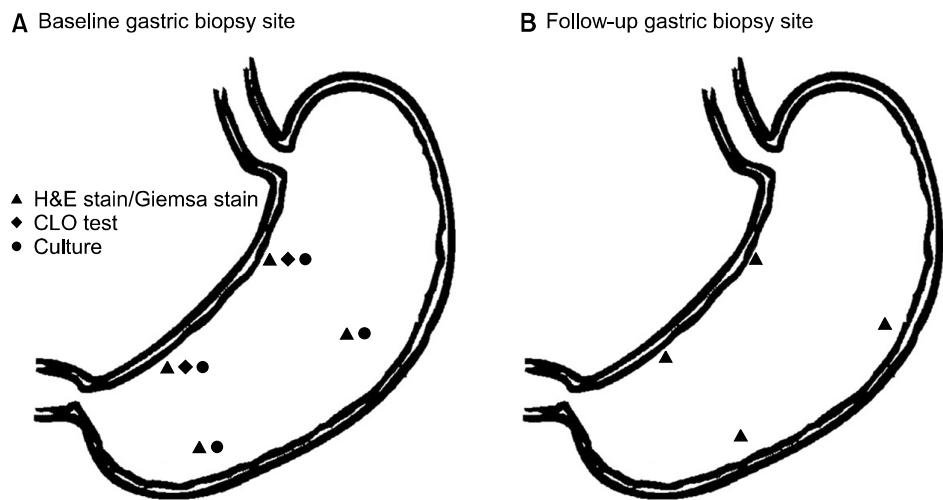


Fig. 1. Endoscopic biopsy sites in the stomach at baseline (A) and follow-up esophagogastroduodenoscopy (B). CLO, campylobacter-like organism.

포가 다를 수가 있어서 전암성 병변의 호전 여부를 정확하게 판단하기 어려울 수 있다.³⁴ 우리는 검체를 채취하는 부위를 일정하게 하기 위하여 조직 검사 채취는 단 한 명의 연구자(N.K.)가 시행하였다.

3. 연구 설계

위축성 위염과 장상피화생의 여러 원인 중 가장 중요한 원인 중 하나는 헬리코박터 균이라고 알려져 있다.^{15-18,22,25,30,35} 이에 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 끼칠 수 있는 요인으로 환경적인 요인과 염증 반응을 조절하는 숙주인자의 단일염기다형성과 함께 헬리코박터 균 독성인자의 유전자 다형성에 대하여 연구하기로 하였다.^{25,36,37} 그리고 헬리코박터 감염 여부를 확실하게 진단하기 위하여 헬리코박터 제균 치료를 받은 과거력이 있는지 확인하고 첫 위내시경 검사에서 위내시경으로 얻은 검체로 신속요소효소검사(*Campylobacter*-like organism test, CLO test), 감자 염색(Giemsa staining), hematoxylin

and eosin (H&E) 염색, 균 배양검사를 시행하였다.³⁸⁻⁴²

환경적 요인으로는 성별, 나이, 흡연력, 음주력, 혈액형, 염분 식이, 매운 음식, 위암의 가족력, 학력, 경제력에 대하여 설문지로 조사하였다. 2명의 설문지 조사원에게 설문 방법에 대한 교육을 받은 임상연구간호사가 환자에게 설문지에 답변하는 것을 도와주면서 작성하였다.

위점막 세포가 헬리코박터 균에 감염되면 숙주에서 시토카인의 분비를 증가시키는데 이와 관련하여 위암의 발생과 관련된 숙주의 단일염기다형성에 대한 연구가 이루어지고 있다.^{36,43-47} 특정 시토카인의 단일염기다형성과 위암 발생이 관련이 있다면 위축성 위염과 장상피화생과도 관련이 있는지 확인하기 위하여 우리는 *IL1-RN*-511, *IL1B*-511, *p53*-codon-72, *GSTP1*, *TNF-α*-308, *ALDH2*, *IL-10*-592, *IL-10*-1082, *IL-8*-251, *IL-8*-781, *IL-6*-572 등 위암과 관련된 숙주의 유전자 다형성에 대하여 연구하였다. 위 진정부에서 얻은 검체로 Perkin Elmer model 9600 (Perkin Elmer Co., Norwalk, CT, USA)

Table 1. Polymerase Chain Reaction (PCR) Primers and PCR Products

Region	Primer sequence (5'→3')	Size (bp)	Amplification cycles	Restriction enzyme
<i>IL-1B</i> -511	F: GCCTGAACCCTGCATACCGT R: GCCAATAGCCCTCCCTGICT	NA	40 cycles (1 min at 94°C, 1 min at 54°C, and 1 min at 72°C)	<i>AvaI</i>
<i>TNF-α</i> -308	F: AGGCAATAGGTTTGTAGGGCCAT R: AACTCCCCATCCTCCCGGCT	NA	35 cycles (15 sec at 95°C, 30 sec at 60°C)	<i>NcoI</i>
<i>IL-1RN</i>	F: CTCAGCAACACTCCTAT R: TCCTGGTCTGCAGGTAA	NA	35 cycles (1 min at 94°C, 1 min at 54°C, and 1 min at 72°C)	NA
<i>IL-10</i> -592	F: GACTCCAGCCACAGAAGCTTA R: TAAATATCCTCAAAGTCC	NA	35 cycles (40 sec at 94°C, 45 sec at 54°C, and 30 sec at 72°C)	<i>RsaI</i>
<i>IL-10</i> -1082	F: CCAAGACAACACTACTAAGGCTGGT R: GCTTGTTATATGCTAGTCAGGTA	NA	35 cycles (40 sec at 95°C, 40 sec at 56°C, and 40 sec at 72°C)	<i>EcoNI</i>
<i>IL-8</i> -251	F: TCATCCATGATCTTGTCTAA R: GGAAAACGCTGTAGGTCAGA	NA	35 cycles (30 sec at 95°C, 1 min at 54°C, and 1 min at 72°C)	<i>MfeI</i>
<i>IL-8</i> -781	F: CTCTAACTCTTTATATAGGAATT R: CATTGATTTTATCAACAGGCA	NA	35 cycles (30 sec at 95°C, 30 sec at 52°C, and 30 sec at 72°C)	<i>EcoRI</i>
<i>IL-6</i> -572	F: AGATTCCAAGGGTCACTTG R: AGAAGCAGAACCCTCTTC	NA	35 cycles (1 min at 94°C, 1 min at 55°C, and 1 min at 72°C)	<i>BsrBI</i>
<i>p53 codon 72</i>	F: TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA R: TCTGGGAAGGGACAGAAGATGA	NA	35 cycles (30 sec at 95°C, 30 sec at 60°C, and 30 sec at 72°C)	<i>BstUI</i>
<i>GSTP1</i>	F: ACCCCAGGGCTCTATGGGAA R: TGAGGGCACAAGAAGCC CCT	NA	35 cycles (30 sec at 94°C, 30 sec at 54°C, and 30 sec at 72°C)	<i>BsmAI</i>
<i>ALDH2</i>	F: CAAATTACAGGGTCAACTGCT R: CCACACTCACAGTTTCTCTT	NA	35 cycles (30 sec at 94°C, 45 sec at 58°C, and 30 sec at 72°C)	<i>MboII</i>
<i>cagA</i>	F: GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG R: CTGCAAAAAGATTGTTTGGCAGA	349	35 cycles (30 sec at 95°C, 30 sec at 52°C, and 30 sec at 72°C)	NA
<i>vacA</i> m1	F: CAATCTGTCCAATCAAGCGAG R: GCGTCTAAATAATTCCAAGG	570	35 cycles (1 min at 95°C, 1 min at 52°C, and 1 min at 72°C)	NA
<i>vacA</i> m2	F: CAATCTGTCCAATCAAGCGAG R: GCGTCTAAATAATTCCAAGG	645	35 cycles (1 min at 95°C, 1 min at 52°C, and 1 min at 72°C)	NA
<i>oipA</i>	F: CAAGCGCTTAGATAGGC R: AAGGCATTTTCTGCTGAA	427	35 cycles (1 min at 95°C, 1 min at 52°C, and 1 min at 72°C)	NA

NA, not available.

을 이용한 중합효소연쇄반응-제한효소단편길이다형성(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) 분석을 하여 숙주인자의 유전자 다형성을 확인하였다(Table 1).

cagA, *vacA*, *oipA* 등 헬리코박터 독성인자가 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주는지 연구하기 위하여 위내시경 검사 시 전정부에서 얻은 검체에서 중합효소연쇄반응 증폭검사(polymerase chain reaction amplification)로 독성인자를 확인하였다(Table 1).⁴⁸⁻⁵⁰

위축성 위염과 장상피화생의 진단은 내시경 소견만으로는 부정확할 수 있어서 updated Sydney system으로 조직학적 분석을 하였다.^{34,51} Updated Sydney system은 조직학적인 만성위염 분류법으로 중성구의 침윤 정도로 급성위염의 심한 정도를, 단핵구의 침윤 정도로 만성위염의 심한 정도를 구분하며 위축성 위염과 장상피화생에 대하여 4단계(none=0, mild=1, moderate=2, severe=3)로 구분하였다.

4. 헬리코박터 감염 판정 및 제균치료

헬리코박터 균의 감염 여부를 확인하기 위하여 시행한 김자염색, H&E 염색 및 배양 검사, 신속요소효소검사 중 1개 이상에서 양성 소견이 나오면 헬리코박터 균 현성감염으로 진단하였다.³⁹⁻⁴² 그리고 헬리코박터 균의 과거 감염을 확인하기 위하여 pepsinogen (PG) I, PG II, 헬리코박터 균 혈청 검사(immunoglobulin G)를 시행하였다.^{38,41,52,53} 위 조직 검체를 이용한 3가지 헬리코박터 균 검사가 모두 음성이라도 PG I/II ≤ 3 이거나 혈청검사가 양성인 경우 헬리코박터 균의 과거 감염으로 진단하여 연구 대상에서 제외하였다.^{41,53} 그리고 과거 헬리코박터 제균 치료를 받았던 과거력이 있는 대상자도 제외하였다. 모든 헬리코박터 균 검사에서 음성으로 나왔으나 위축성 위염이 중등급 또는 고등급이거나 장상피화생이 있는 경우 과거에 헬리코박터 균에 감염되었다가 균이 소실된 것으로 판단하여 헬리코박터 균 감염의 과거력이 있다고 판단하여 연구에서 제외하였다.⁵⁴

헬리코박터에 대한 환자군의 분류는 헬리코박터 음성군, 헬리코박터 제균 치료 성공군, 헬리코박터 제균 치료 실패군으로 분류하였다. 헬리코박터 제균 치료는 2012년 이전에 헬리코박터 양성으로 진단된 환자군은 삼제요법(proton pump inhibitor [PPI]+amoxicillin+clarithromycin, 7일),³⁸ 2012년 이후에 헬리코박터 양성으로 진단된 환자군은 순차요법(전반부: PPI+amoxicillin, 5일; 후반부: PPI+clarithromycin+metronidazole, 5일)을 시행하였다.⁵⁵ 헬리코박터 제균 약을 복용한 4주 후에 요소호기검사(¹³C-urea breath test)로 제균 성공 여부를 확인

하였다.³⁸ 만일 제균에 실패하였을 경우 환자와 상의하여 환자가 다른 치료를 거절할 경우 헬리코박터 제균 치료 실패군으로 분류하였다. 그리고 2차 치료를 원할 경우 사제요법(PPI+bismuth+metronidazole+tetracycline, 14일) 또는 moxifloxacin 포함 삼제요법(PPI+moxifloxacin+amoxicillin, 14일)으로 2차 제균 치료를 한 후 요소호기검사로 제균 여부를 확인하였다.⁵⁶ 2차 제균치료에도 제균에 실패하였을 경우 헬리코박터 제균 치료 실패군으로 분류하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 IRB를 통과하였고(IRB no. B-0602/030-001) 본 연구에 참여한 환자는 모두 동의서를 작성하였다.

5. 위축성 위염과 장상피화생의 호전

위축성 위염과 장상피화생의 호전 여부는 전정부와 체부 각각에 대하여 분석하였다. 추적 내시경은 최소 2번 이상 받은 사람을 대상으로 하여 grade의 추세를 볼 수 있도록 하였다. 처음 시행한 위내시경에서 얻은 검체로 분석한 위축성 위염과 장상피화생의 updated Sydney system grade와 비교하여 추적 위내시경에서 얻은 검체로 분석한 grade가 낮아지면서 grade가 낮은 상태로 계속 유지되는 경우 호전된 것으로 판단하였다. 추적 위내시경에서 grade의 변화가 없거나 높아지는 경우 또는 호전으로 판단이 어려운 경우는 호전되지 않은 것으로 판단하였다. 추적검사 검체가 불충분하거나 grade 판단이 어려운 경우는 제외하였다.

위의 updated Sydney system 분석 및 헬리코박터 감염 판정을 통하여 연구에 포함된 환자는 778명이었다. 778명에 대하여 전정부의 위축성 위염, 체부의 위축성 위염, 전정부의 장상피화생, 체부의 장상피화생 각각에 대한 호전여부를 분석하도록 연구 계획하였다. 호전된 군은 실험군, 호전되지 않은 군은 대조군으로 분류하였다. 그리고 호전에 영향을 주는 요인에 대하여 통계적 분석을 하도록 계획하였다.

6. 통계적 분석

환경적인 요인, 숙주인자의 단일염기다형성, 헬리코박터 독성인자의 유전자 다형성에 따라 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 유의한 차이가 있는지에 대해서 Fisher's exact test를 통한 단변량분석과 다변량 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 95% 신뢰도(confidence interval, CI)로 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 평가하였고 odds ratios (OR)도 계산하였다. 모든 통계적 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 for Windows (IBM Co., Armonk, NY, USA)으로 시행하였다.

Table 2. Comparison of Clinicopathologic, Genetic and Bacterial Factors in Regard to the Status of *Helicobacter pylori* Infection

Variable	<i>H. pylori</i> -negative (n=70)	<i>H. pylori</i> -positive (n=708)	Univariable P-value
Sex			0.121
Male	34 (48.6)	412 (58.2)	
Female	36 (51.4)	296 (41.8)	
Age			0.680
≥65 yr	21 (30.0)	196 (27.7)	
<65 yr	49 (70.0)	512 (72.3)	
Smoking ^a			0.367
Non-smoker	36 (51.4)	261 (45.5)	
Current/ex-smoker	34 (48.6)	312 (54.5)	
Alcohol consumption ^a			0.352
Non-drinker	39 (55.7)	286 (50.0)	
Current/ex-drinker	31 (44.3)	286 (50.0)	
Blood type ^a			0.880
O	22 (31.9)	177 (28.7)	
A	23 (33.3)	217 (35.2)	
B	18 (26.1)	153 (24.8)	
AB	6 (8.7)	69 (11.2)	
Salty food intake ^a			0.255
Strong	13 (18.6)	139 (24.7)	
Low/middle	57 (81.4)	423 (75.3)	
Spicy food intake ^a			0.568
Strong	21 (30.4)	150 (27.2)	
Low/middle	48 (69.6)	402 (72.8)	
Family history of gastric cancer ^a			0.097
Negative	34 (65.4)	298 (76.0)	
Positive	18 (34.6)	94 (24.0)	
Final education ^a			0.856
College	30 (44.1)	232 (43.0)	
High school	38 (55.9)	308 (57.0)	
Monthly income (dollar) ^a			0.306
<25,000	18 (27.7)	175 (34.0)	
≥25,000	47 (72.3)	339 (66.0)	
Pepsinogen I (ng/mL) ^a	57.99±5.56	60.04±6.57	0.861
Pepsinogen II (ng/mL) ^a	10.75±2.53	19.10±3.83	0.934
Pepsinogen I/II ratio ^a	5.83±1.36	3.59±1.141	0.447
Genetic polymorphism ^a			
<i>IL-1B</i> -511 (C/C:C/T:T/T)	18:30:19	100:290:175	0.189
<i>TNF-α</i> 308 (G/G:G/A:A/A)	23:1:0	434:90:6	0.211
<i>IL1-RN</i> (1/2:2/2:L/La)	51:12:3	486:66:8	0.054
<i>IL-10</i> -592 (A/A:C/A:C/C)	13:8:3	230:239:59	0.508
<i>IL-10</i> -1082 (A/A:G/A:G/G)	20:3:0	447:68:6	0.874
<i>IL-8</i> -781 (C/C:C/T:T/T)	16:7:1	248:216:59	0.161
<i>IL-6</i> -572 (C/C:C/G:G/G)	13:8:2	282:225:22	0.497
<i>p53</i> -codon-72 (Arg/Arg:Arg/Pro:Pro/Pro)	12:8:4	227:210:95	0.769
<i>GSTP1</i> (A/A:A/G:G/G)	21:3:0	384:132:15	0.241
<i>ALDH2</i> (1/1:1/2:2/2)	51:12:4	343:176:44	0.480
Bacterial factor ^a			
<i>vacA</i> (negative:m1:m2)		267:266:17	
<i>cagA</i> (positive:negative)		211:334	
<i>oipA</i> (positive:negative)		206:300	

Values are presented as number (%), median±standard deviation, or number only.

^aSome data were missing. Missing values were not included.

결 과

1. 연구 대상자들의 특성

전체 대상자는 총 778명이었고 남자 446명, 여자 332명이 었다. 성별, 나이, 헬리코박터 감염 여부는 모든 환자에서 확인 하였으나, 그 외의 다른 항목들은 모든 환자에서 확인하지 못하 였다. 즉, 환자가 응답을 거절하거나 모르는 항목이 있었고 숙 주의 유전자 검사나 헬리코박터 독성인자 검사는 환자가 동의 하지 않거나 검체가 부족하여 검사를 못 한 경우도 있었다.

연구 대상자들의 특성을 확인하기 위하여 헬리코박터 감염 여부에 따라서 단변량분석과 다변량분석을 시행하였으며(Table 2) 분석 결과 유의한 차이를 보이지 않았다. 그리고 헬리코박터 감염 유무에 따라서 위축성 위염과 장상피화생의 환자수를 표 로 정리하였다(Table 3). 총 778명 중 6명의 환자가 처음 시행한 위내시경으로 검체는 얻었으나 전정부와 체부 모두에서 염증이 위염의 표현형을 명확하게 구분하는 것을 어렵게 하였다. 그래서 updated Sydney system에 의한 위축성 위염과 장상피 화생의 분류 및 grade 결정이 어렵다고 하여(non-applicable) 분석에서 제외하였다. 나머지 772명은 처음 시행한 위내시경에서 얻은 검체로 전정부 위축성 위염, 체부 위축성 위염, 전정부 장상피화생, 체부 장상피화생 중 하나 이상에서 updated Sydney system으로 위염에 대한 분류 및 grade 결정이 가능하 였다(Table 4). 통계적으로 헬리코박터에 감염된 환자군에서 전 정부와 체부 모두 위축성 위염과 장상피화생이 헬리코박터에 감염되지 않은 군보다 유의하게 많았다(Table 3).

2. 연구 결과

위축성 위염과 장상피화생의 호전 여부는 전정부와 체부 각 각에 대하여 분석하였으며(Table 5) 추적 검체가 부족하거나 분석이 불가능한 경우는 제외하였다. 만약 추적 검체에서 장상 피화생은 updated Sydney system으로 grade 결정이 가능하였 으나 위축성 위염에 대한 분석이 불가능한 환자의 경우, 장상피 화생에 대해서는 호전 여부를 분석하였고 위축성 위염의 호전 여부 분석에서는 제외하였다(Table 5). 전정부 위축성 위염은 첫 내시경 때 345명이었고 이 중 53명이 추적 검체에서 분석 이 불가능하여서 나머지 292명에 대하여 호전 여부를 분석한 결과 호전된 환자가 162명, 호전되지 않은 환자는 130명이었다.

Table 4. Total Number of Patients with Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM) through Research Progress

Variable	AG of antrum	AG of body	IM of antrum	IM of body
Enrolled subjects	345	216	412	283
Subjects analyzed for improvement ^a	292	191	405	282
<i>Helicobacter pylori</i> infected subjects ^b	288	190	405	282
<i>H. pylori</i> eradicated subjects	236	144	310	214

Values are presented as number only.

^aSubjects with non-applicable specimen were excluded from enrolled group.

^b*H. pylori* infected subjects included *H. pylori* eradicate subjects and *H. pylori* non-eradicated subjects.

Table 3. Total Number of Patients with Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM) Grouped by *Helicobacter pylori* Infection Status

Variable	<i>H. pylori</i> -negative (n=70)	<i>H. pylori</i> -positive (n=708)	Total	Univariable P-value
Antrum				< 0.001
No atrophy (ref)	53 (75.7)	185 (26.2)	238	
AG	5 (7.1)	340 (48.0)	345	
Non-applicable	12 (17.2)	183 (25.8)	195	
Antrum				< 0.001
No metaplasia (ref)	70 (100.0)	279 (39.4)	349	
IM	0 (0.0)	412 (58.2)	412	
Non-applicable	0 (0.0)	17 (2.4)	17	
Body				< 0.001
No atrophy (ref)	61 (87.2)	329 (46.5)	390	
AG	1 (1.4)	215 (30.4)	216	
Non-applicable	8 (11.4)	164 (23.1)	172	
Body				< 0.001
No metaplasia (ref)	69 (98.6)	402 (56.8)	471	
IM	0 (0.0)	283 (40.0)	283	
Non-applicable	1 (1.4)	23 (3.2)	24	

Values are presented as number (%) or number.

Table 5. Total Number of Patients with Improvement of Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM)

Variable	Analysis			Defying analysis ^a	Total
	Improvement	No improvement	Total		
AG of antrum	162 (47.0)	130 (37.6)	292 (84.6)	53 (15.4)	345
AG of body	134 (62.0)	57 (26.4)	191 (88.4)	25 (11.6)	216
IM of antrum	192 (46.6)	213 (51.7)	405 (98.3)	7 (1.7)	412
IM of body	158 (55.8)	124 (43.8)	282 (99.6)	1 (0.4)	283

Data are presented as number (%) or number.

^aImpossible analyzing cases whether improvement or no improvement because inflammation of follow-up pathologic samples prevented a clear distinction between nonatrophic and atrophic phenotypes, or between nonmetaplasia and metaplasia phenotypes. These samples were classified as “non-applicable.”

Table 6. Prediction Factors for Improvement of Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM) in All Enrolled Subjects

Variable	Improvement	No improvement	Uni-variable <i>P</i> -value	Multi-variable <i>P</i> -value	OR (CI)
AG in antrum					
<i>Helicobacter pylori</i> status					
Non-eradicated (ref)	16 (9.9)	36 (27.7)			
<i>H. pylori</i> -eradicated	143 (88.3)	93 (71.5)	<0.001	0.003	0.34 (0.17~0.70)
<i>H. pylori</i> -negative	3 (1.9)	1 (0.8)	0.108		
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	61 (52.1)	76 (69.1)			
Positive	56 (47.9)	34 (30.9)	0.009	0.055	0.57 (0.33~1.01)
AG in body					
<i>H.pylori</i> status					
Non-eradicated (ref)	18 (13.4)	28 (49.1)			
<i>H. pylori</i> -eradicated	116 (86.6)	28 (49.1)	0.005	0.005	0.21 (0.07~0.62)
<i>H. pylori</i> -negative	0 (0.0)	1 (1.8)	1.000		
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	54 (58.1)	38 (80.9)			
Positive	39 (41.9)	9 (19.1)	0.007	0.271	0.60 (0.24~1.51)
IM in antrum					
Age					
≥65 yr (ref)	54 (28.1)	89 (41.8)			
<65 yr	138 (71.9)	124 (58.2)	0.004	0.046	0.56 (0.37~0.99)
<i>H.pylori</i> status					
Non-eradicated (ref)	22 (11.5)	73 (34.3)			
<i>H. pylori</i> -eradicated	170 (88.5)	140 (65.7)	<0.001	<0.001	0.21 (0.12~0.37)
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	88 (59.5)	108 (71.1)			
Positive	60 (40.5)	44 (28.9)	0.035	0.478	0.83 (0.47~1.40)
IM in body					
<i>H.pylori</i> status					
Non-eradicated (ref)	18 (11.4)	50 (40.3)			
<i>H. pylori</i> -eradicated	140 (88.6)	74 (59.7)	<0.001	<0.001	0.16 (0.08~0.33)
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	71 (59.7)	66 (78.6)			
Positive	48 (40.3)	18 (21.4)	0.005	0.37	0.69 (0.31~1.54)

Values are presented as number (%).

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aSome data were missing. Missing values were not included.

체부 위축성 위염은 첫 내시경 때 216명이었고 이 중 25명이 추적 검체에서 분석이 불가능하여서 나머지 191명에 대하여 호전 여부를 분석하였으며 호전된 환자가 134명, 호전되지 않은 환자는 57명이었다. 전정부 장상피화생은 첫 내시경 때 412명이었고 이 중 7명이 추적 검체에서 분석이 불가능하여 나머지 405명에 대하여 호전 여부를 분석하였고 호전된 환자가 192명, 호전되지 않은 환자가 213명이었다. 체부 장상피화생은 첫 내시경 때 283명이었고 이 중 1명이 추적 검체에서 분석이 불가능하여서 나머지 282명에 대하여 호전 여부를 분석하였고 호전된 환자가 158명, 호전되지 않은 환자는 124명이었다(Table 4, 5). 그리고 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주는 요

인을 분석하기 위하여 환경적인 요인, 숙주인자의 단일염기다형성, 헬리코박터 독성인자의 유전자 다형성 등 24개의 요인에 대하여 단변량분석 및 다변량 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 전정부의 위축성 위염의 경우 헬리코박터 제균이 위축성 위염의 호전에 통계적으로 유의한 인자였다(OR, 0.34; 95% CI, 0.17~0.70) (Table 6). 체부의 위축성 위염의 경우 헬리코박터의 제균(OR, 0.21; 95% CI, 0.07~0.62)이 유의한 인자였다. 전정부의 장상피화생은 나이(OR, 0.56; 95% CI, 0.37~0.99)와 헬리코박터 제균한 군(OR, 0.21; 95% CI, 0.12~0.37)에서 유의하게 호전된 결과를 보였다(Table 6). 체부의 장상피화생은 헬리코박터의 제균(OR, 0.16; 95% CI, 0.08~0.33)이 유의한

Table 7. Prediction Factors for Improvement of Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM) in *Helicobacter pylori* Infected Subjects

Variable	Improvement	No improvement	Uni-variable P-value	Multi-variable P-value	OR (CI)
AG in antrum					
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	58 (50.9)	75 (68.8)			
Positive	56 (49.1)	34 (31.2)	0.006	0.01	0.48 (0.28~0.84)
AG in body					
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	54 (58.1)	37 (80.4)			
Positive	39 (41.9)	9 (19.6)	0.009	0.023	0.37 (0.16~0.87)
IM in antrum					
Age					
≥65 years (ref)	54 (28.1)	89 (41.8)			
<65 years	138 (71.9)	124 (58.2)	0.004	0.017	0.55 (0.34~0.90)
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	88 (59.5)	108 (71.1)			
Positive	60 (40.5)	44 (28.9)	0.035	0.072	0.64 (0.39~1.04)
IM in body					
<i>cagA</i> ^a					
Negative (ref)	71 (59.7)	66 (78.6)			
Positive	48 (40.3)	18 (21.4)	0.005	0.055	0.62 (0.38~1.01)

Values are presented as number (%).

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aSome data were missing. Missing values were not included.

Table 8. Prediction Factors for Improvement of Atrophic Gastritis (AG) and Intestinal Metaplasia (IM) in *Helicobacter pylori* Eradicated Subjects

Variable	Improvement	No improvement	Uni-variable P-value	Multi-variable P-value	OR (CI)
AG in body					
Monthly income (dollar) ^a					
<25,000 (ref)	20 (27.4)	9 (52.9)			
≥25,000	53 (72.6)	8 (47.1)	0.042	0.048	0.34 (0.11~0.99)
IM in antrum					
Age					
≥65 yr (ref)	45 (26.5)	54 (38.6)			
<65 yr	125 (73.5)	86 (61.4)	0.023	0.024	0.57 (0.35~0.93)

Values are presented as number (%).

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aSome data were missing. Missing values were not included.

인자였다. 이를 통하여 우리는 헬리코박터 제균이 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 가장 중요한 요인임을 알 수 있다.

헬리코박터 균 이외에 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주는 요인을 찾기 위해서 우리는 헬리코박터에 감염된 환자군에 대하여 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주는 요인이 무엇인지 각기 분석하였다(Table 4, 7). 전정부의 위축성 위염의 경우 *cagA*가 호전에 통계적으로 유의한 인자였다(OR, 0.48; 95% CI, 0.28~0.84). 체부의 위축성 위염에서 호전에 유의한 인자는 *cagA*였다(OR, 0.37; 95% CI, 0.16~0.87). 전정부의 장상피화생에서 호전에 영향을 주는 요인은 나이(OR, 0.55; 95% CI, 0.34~0.90)였다. 체부의 장상피화생의 호전에서는 다변량분석 상 유의한 요인이 없었다(Table 7). 헬리코박터에 감염되지 않은 환자군에서 위축성 위염의 호전에 유의한 영향을 미치는 요인을 분석하였으나 환자 수가 적어서 통계적으로 분석할 수 없었다.

그리고 헬리코박터 제균된 환자에서 위축성 위염과 장상피화생의 호전이 유의하게 되기 때문에 헬리코박터 제균이 된 환자군(558명)에서 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주는 요인에 대하여 분석하였다(Table 4, 8). 체부의 위축성 위염에서는 총수익이 호전에 유의한 영향을 주었다(OR, 0.34; 95% CI, 0.11~0.99). 전정부의 장상피화생에서 호전에 유의한 영향을 주는 요인은 나이였다(OR, 0.57; 95% CI, 0.35~0.93)(Table 8).

고 찰

위암의 1차 예방에 대한 여러 연구를 통하여 헬리코박터 제균 치료가 위암의 발생을 감소시킨다는 것이 알려졌다.^{16,26,32} 그러나 그 기전에 대해서는 아직 연구가 부족하다.^{27,32} 아시아에서는 위암 발생률이 높은 국가에 대하여 위암 예방을 위한 헬리코박터 제균 치료를 권고하고 있다.²⁹ 또한 우리나라에서도 제균 치료를 권고하고 있다.³⁸ 우리나라에서는 내시경 기술의 발달과 전국민 위암검진사업의 실시로 위암의 조기 진단뿐만 아니라 위염 및 전암병변의 진단이 활발하게 이루어졌고 이에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.^{54,57-59}

과거 만성 위염에 대하여 내시경 소견에만 기초하여 표재성 위염, 위축성 위염, 비후성 위염 등으로 구분하였으나⁶⁰ 내시경으로만 진단 및 분류하는 데에 어려움이 있었다. 그리고 헬리코박터 균이 발견되기 전부터 위염은 표재성 위염, 위축성 위염, 장상피화생으로 진행하여 장형 위암이 발생하기 쉽다고 Correa¹⁹는 주장하였고 내시경 소견만이 아니라 조직학적 소견으로 위염을 진단하고 분류하였다. 위염의 종류에 따라 경과와 예후에 차이가 있으며 특히 위축성 위염과 장상피화생은 위암의 위험

인자이므로 정확한 진단이 중요하다. 1980년대 헬리코박터 균 이 발견된 이후 헬리코박터 균이 위암의 원인이며 위 점막에서 만성 염증 소견을 보이며 특히 헬리코박터 감염이 위축성 위염과 장상피화생의 중요한 원인임이 여러 연구로 밝혀졌다.^{15,16,18-22,25} 헬리코박터 제균치료가 전암 단계인 위축성 위염과 장상피화생을 호전시킬 수 있거나 진행을 막을 수 있는지는 위암의 예방 기전을 밝힐 수 있는 중요한 과제이다. 위축성 위염과 장상피화생이 호전될 수 있는지에 대하여 연구가 이루어지고 있으며³² 특히 위축성 위염의 경우 호전된다는 연구가 많았으나 장상피화생의 경우 호전되지 않는다는 연구가 많았다.^{32,57,61-64} 그럼에도 위암의 고위험 국가에서는 위축성 위염과 장상피화생이 있을 경우 헬리코박터 제균 치료를 권고하고 있다.^{38,65} 우리는 이 논쟁에 대하여 장기간의 대규모 연구를 통해 헬리코박터 제균 치료가 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 유의하게 영향을 끼친다는 것을 밝혔다.³³

우리는 헬리코박터 제균 치료나 치료 후 추적 기간 이외에도 환경적인 요인, 숙주 요인, 유전적 다형성 등이 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주기 때문에 각 연구마다 결과가 다르게 나왔다고 가설하였다. 그래서 환경적인 요인 11개(성별, 나이, 헬리코박터 균 감염 및 제균 여부, 흡연, 음주력, 혈액형, 염분식이, 매운 음식, 위암의 가족력, 학력, 경제력), 숙주의 유전적 다형성 10개, 헬리코박터 독성인자의 유전자 다형성 3개에 대하여 연구하였다. 연구 결과 헬리코박터 제균 치료가 가장 중요한 요인이었다. 위축성 위염과 장상피화생 모두에서 헬리코박터의 제균이 유의하게 호전에 영향을 주는 요인으로 결과가 나왔다. 제균 치료 이외에도 다른 요인들이 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 끼침을 보였다. 환경적 요인 중에서는 나이가 장상피화생의 호전에 유의한 인자로 연구 결과가 나왔다. 헬리코박터 감염은 주로 5세 이하에서 감염이 일어나는 것으로 알려져 있다.^{66,67} 젊은 나이일수록 헬리코박터 균에 감염된 기간이 짧기 때문에 위축성 위염과 장상피화생의 호전이 잘 되는 것으로 판단된다.

가장 중요한 인자인 헬리코박터 제균 여부를 배제하고 다른 요인들의 유의성을 확인하기 위하여 헬리코박터에 감염된 군, 헬리코박터에 감염되지 않은 환자군, 헬리코박터 제균이 된 환자군 등으로 나누어 각기 분석하였다. 헬리코박터에 감염된 군에서는 나이, *cagA*가 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 유의한 영향을 끼쳤다. *cagA*의 경우 위축성 위염과 장상피화생이 호전되는데 유의한 영향을 끼쳤다.⁵⁰ *cagA* 항체 양성인 경우 위축성 위염과 장상피화생의 유병률이 유의하게 증가한다고 알려져 있다.⁶⁸ 또한 *cagA*가 위암의 위험인자인지에 대해서도 연구가 이루어지고 있다.^{50,69,70} 본 연구에서는 *cagA* 항체 양성 환자에서 위축성 위염과 장상피화생이 유의하게 호전되었다. *cagA*

양성인 경우 위축성 위염과 장상피화생이 유의하게 발생하기 때문에 위축성 위염과 장상피화생이 발생할 때까지의 헬리코박터 균의 노출기간이 짧아서 유의하게 호전되었을 것으로 생각된다. 그러나 아직 *cagA* 항체가 위에 영향을 주는데 여러 가지 요인이 작용한다고 알려져 있다.⁷⁰ *cagA* 양성 환자에서 위축성 위염과 장상피화생이 유의하게 호전될 경우 장형 위암의 예방이 될 수 있으므로 이에 대한 연구가 필요하겠다.

헬리코박터 제균이 된 환자군에서는 경제력이 위축성 위염의 호전에 유의한 영향을 끼쳤다. 그리고 나이가 장상피화생의 호전의 유의한 인자였다. 이를 통하여 나이, 경제력 등 환경적인 요인이 헬리코박터의 감염 및 위축성 위염과 장상피화생의 발생만이 아니라 호전에도 영향을 끼친다고 볼 수 있다.³⁰ 헬리코박터의 감염 여부도 경제 사회적 여건과 연관되었다는 연구가 있는 것에 기인하여^{71,72} 위생 상태나 좋은 영양 상태, 항산화 식사 등이 위축성 위염에 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다.

위축성 위염과 장상피화생의 호전에 유의하게 영향을 끼치는 요인으로 헬리코박터 제균 치료는 공통적이었으나 다른 요인들도 있었는데 이것은 위축성 위염과 장상피화생의 위험요소가 다르기 때문으로 설명할 수 있다.^{30,35} 위축성 위염의 위험인자로는 헬리코박터 감염, 고령, 헬리코박터 독성인자, 남자, 학력 등이 있고 장상피화생의 위험인자로는 헬리코박터 감염, 고령, 남자, 흡연력, 매운 음식, 위암 가족력 등이 있다. 이를 통하여 위축성 위염이 장상피화생으로 진행하지만 각각 다른 인자가 영향을 끼치므로 이들 인자를 고려하여 헬리코박터 제균 치료나 위암에 대한 선별 검사를 위한 위내시경 검사의 주기를 정하는 것이 필요하겠다.

본 연구는 대규모 대상자들에 대하여 장기간 추적 검사를 하여 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 주는 요인을 연구한 점에서 의의가 있다고 생각한다. 또한 위축성 위염, 장상피화생, 위암과 관련된 여러 위험인자들에 대하여 전향적으로 연구하였으며 위축성 위염 및 장상피화생의 진단에 대하여 전 세계적으로 통용되고 있는 updated Sydney system을 적용하여 진단한 것도 중요한 연구의 의의라고 생각한다. 단, 여러 위험 인자들에 대하여 조사하는 과정에서 대상자들마다 누락되는 항목이 있는 것은 제한점으로 생각된다. 추후 연구에서는 헬리코박터 제균 치료, 성별, 경제적 여건 등 각 항목에 대한 전향적 연구가 이루어져서 보완할 수 있기를 기대해본다. 그리고 내시경검사서 위축성 위염이나 장상피화생의 변화 정도에 대하여 상세하게 관찰하며 내시경 소견의 기술을 자세히 하고 조직 검사도 적절한 부위에서 하여 위축성 위염과 장상피화생의 정도에 변화가 있는지 확인하기 위한 노력이 필요하겠다.

위축성 위염과 장상피화생은 전암 단계로서 헬리코박터 제균 치료에 의한 위암 예방의 중요한 기전일 수 있다. 위암의 고위

험 국가에서는 이에 대한 연구가 이루어지고 있으며 위축성 위염과 장상피화생이 있을 경우 제균 치료를 권장하고 있다.^{38,65} 우리는 이에 대한 연구를 통하여 헬리코박터 제균 치료를 하면 오랜 기간을 거쳐서 위축성 위염과 장상피화생이 호전되었음을 밝혔다. 그리고 결론적으로 이 연구를 통하여 다른 여러 요인들이 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 영향을 끼칠 수 있음을 밝혔다. 이를 통하여 헬리코박터 제균 치료에 의한 위암의 예방에 대한 기전을 밝히는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 연구 결과에 따라서 고위험군에 대한 전향적 연구의 실행 및 고위험군에서 위암의 예방 및 조기 진단을 위한 노력이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-141.
2. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 201, and incidence by subtype. *Eur J Cancer* 2014;50:1330-1344.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
4. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends--an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27.
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
6. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-287.
7. Oh S, Kim N, Kwon JW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication and ABO genotype on gastric cancer development. *Helicobacter* 2016;21:596-605.
8. Leung WK, Sung JJ. Chemoprevention of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:867-871.
9. 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;137:1641-8.e1-2.
10. Kim GH, Bang SJ, Ende AR, Hwang JH. Is screening and surveillance for early detection of gastric cancer needed in Korean Americans? *Korean J Intern Med* 2015;30:747-758.
11. Park CH, Kim B, Chung H, et al. Endoscopic quality indicators for esophagogastroduodenoscopy in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci* 2015;60:38-46.
12. Lee SW, Kim BJ, Park JD, Kim JG. Outcomes and efficiency of national gastric cancer screening program in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:95-98.

13. Kim KH, Kim HY, Choi JW, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection, polymorphism of interleukin-1B and interleukin-1RN with gastric cancer in Korea. Korean J Helicobacter Res Prac 2003;3:102-109.
14. Kim HJ, Hong SJ, Ko BM, et al. *Helicobacter pylori* eradication suppresses metachronous gastric cancer and cyclooxygenase-2 expression after endoscopic resection of early gastric cancer. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2011;11:117-123.
15. 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.
16. Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. World J Gastroenterol 2014;20:5461-5473.
17. 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.
18. Li D, Bautista MC, Jiang SF, et al. Risks and predictors of gastric adenocarcinoma in patients with gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a population-based study. Am J Gastroenterol 2016;111:1104-1113.
19. 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.
20. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. J Clin Gastroenterol 2003;36(5 Suppl):S29-S36.
21. Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A, Stockbrügger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? Eur J Cancer Prev 2001;10:307-312.
22. 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.
23. Yoon H, Kim N, Lee HS, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer in South Korea: incidence and clinicopathologic characteristics. Helicobacter 2011;16:382-388.
24. Kim HJ, Hwang SW, Kim N, et al. *Helicobacter pylori* and molecular markers as prognostic indicators for gastric cancer in Korea. J Cancer Prev 2014;19:56-67.
25. Kang HY, Kim N, Park YS, et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives *Helicobacter pylori* out of the gastric mucosa. Dig Dis Sci 2006;51:2310-2315.
26. Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:805-812.
27. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammaco F. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review). Int J Oncol 2013;42:5-18.
28. 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.
29. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:351-365.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. Gut Liver 2013;7:41-50.
35. Joo YE, Park HK, Myung DS, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. Gut Liver 2013;7:303-310.
36. Yi SY, Lee WJ. A p53 genetic polymorphism of gastric cancer: difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12:6536-6539.
37. Israel DA, Salama N, Krishna U, et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:14625-14630.
38. 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.
39. El-Zimaity HM, Segura AM, Genta RM, Graham DY. Histologic assessment of *Helicobacter pylori* status after therapy: comparison of Giemsa, Diff-Quik, and Genta stains. Mod Pathol 1998;11:288-291.
40. Tazawa K, Tsutsumi Y. Effect of prolonged staining with hematoxylin on detecting *Helicobacter pylori* in hematoxylin-eosin-stained gastric mucosa. Pathol Int 1998;48:448-452.
41. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology. Helicobacter 2007;12 Suppl 2:6-11.
42. Monteiro L, Oleastro M, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2009;14 Suppl 1:8-14.
43. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev 2010;23:713-739.
44. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. Gut 2001;48:743-747.
45. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis

- and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364-371.
46. Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-1, IL-8, and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:420-428.
 47. Song HR, Kweon SS, Kim HN, et al. p53 codon 72 polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer in a Korean population. *Gastric Cancer* 2011;14:242-248.
 48. Noto JM, Peek RM Jr. The *Helicobacter pylori* cag pathogenicity Island. *Methods Mol Biol* 2012;921:41-50.
 49. Ito Y, Azuma T, Ito S, et al. Full-length sequence analysis of the vacA gene from cytotoxic and noncytotoxic *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1998;178:1391-1398.
 50. Franco AT, Johnston E, Krishna U, et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Res* 2008;68:379-387.
 51. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;15:591-598.
 52. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and re-infection rate of *H. pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2008;13:288-294.
 53. Kim SY, Ahn JS, Ha YJ, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients using enzyme-linked immunosorbent assay. *J Immunoassay* 1998;19:251-270.
 54. Kim HJ, Kim N, Yoon H, et al. Comparison between resectable *Helicobacter pylori*-negative and -positive gastric cancers. *Gut Liver* 2016;10:212-219.
 55. 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.
 56. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. A comparison between 15-day sequential, 10-day sequential and proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:917-924.
 57. 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.
 58. Park YM, Kim JH, Baik SJ, Park JJ, Youn YH, Park H. Clinical risk assessment for gastric cancer in asymptomatic population after a health check-up: an individualized consideration of the risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5351.
 59. Kim HJ, Chang WK, Kim MK, Lee SS, Choi BY. Dietary factors and gastric cancer in Korea: a case-control study. *Int J Cancer* 2002;97:531-535.
 60. Moss S, Calam J. *Helicobacter pylori* and peptic ulcers: the present position. *Gut* 1992;33:289-292.
 61. Zhou L, Sung JJ, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:11-14.
 62. Kiriya Y, Tahara T, Shibata T, et al. Gastric-and-intestinal mixed intestinal metaplasia is irreversible point with eradication of *Helicobacter pylori*. *Open J Pathol* 2016;6:93-104.
 63. Kodama M, Okimoto T, Ogawa R, Mizukami K, Murakami K. Endoscopic atrophic classification before and after *H. pylori* eradication is closely associated with histological atrophy and intestinal metaplasia. *Endosc Int Open* 2015;3:E311-E317.
 64. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005;50:1517-1522.
 65. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer* 2013;132:1272-1276.
 66. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:969-975.
 67. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219-221.
 68. 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.
 69. Shin CM, Kim N, Lee HS, et al. Intrafamilial aggregation of gastric cancer: a comprehensive approach including environmental factors, *Helicobacter pylori* virulence, and genetic susceptibility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:411-417.
 70. Kim JY, Kim N, Nam RH, et al. Association of polymorphisms in virulence factor of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:984-991.
 71. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-745.
 72. Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18 Suppl 1:5-11.