

# 한 농촌지역 주민에서 성, 연령 및 *Helicobacter pylori* 감염 여부에 따른 위축성 위염과 장상피화생 유병률

김현자, 최보율, 변태준<sup>1)</sup>, 은창수<sup>1)</sup>, 송규상<sup>2)</sup>, 김용성<sup>3)</sup>, 한동수<sup>1)</sup>

한양대학교 의과대학 예방의학교실, 한양대학교 의과대학 내과학교실<sup>1)</sup>, 충남대학교 의과대학 병리학교실<sup>2)</sup>, 한국생명공학연구원 유전체의학연구센터<sup>3)</sup>

## The Prevalence of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia according to Gender, Age and *Helicobacter Pylori* Infection in a Rural Population

Hyun Ja Kim, Bo Youl Choi, Tae Joon Byun<sup>1)</sup>, Chang Soo Eun<sup>1)</sup>, Kyu Sang Song<sup>2)</sup>, Yong Sung Kim<sup>3)</sup>, Dong Soo Han<sup>1)</sup>

Departments of Preventive Medicine; Internal Medicine<sup>1)</sup>; Hanyang University College of Medicine, Departments of Pathology, Chungnam National University College of Medicine<sup>2)</sup>; Medical Genomics Research Center, KRIBB<sup>3)</sup>

**Objectives :** The objective of this study was to evaluate the prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population in Korea.

**Methods:** Between April 2003 and January 2007, 713 subjects (298 men and 415 women, age range: 18-85) among the 2,161 adults who participated in a population-based survey received gastrointestinal endoscopy. All the subjects provided informed consent. Multiple biopsy specimens were evaluated for the presence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. The presence of *Helicobacter pylori* was determined using CLO and histology testing.

**Results :** The age-adjusted prevalence of atrophic gastritis was 42.7% for men and 38.1% for women and the prevalence of intestinal metaplasia was 42.5% for men and 32.7% for women. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia increased significantly with age for both men and women ( $p$  for trend < 0.001). The age-adjusted prevalence of *Helicobacter pylori* was similar for men (59.0%) and women (56.7%). The subjects with

*Helicobacter pylori* infection showed a significantly higher prevalence of intestinal metaplasia (44.3%) compared with that (26.8%) of the noninfected subjects ( $p < 0.001$ ). However, the prevalence of atrophic gastritis was not statistically different between the *Helicobacter pylori*-infected subjects and the noninfected individuals.

**Conclusions :** Our findings suggest that the prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia is higher for a Korean rural population than that for a Western population; this may be related to the high incidence of gastric cancer in Koreans. Especially, the prevalence of intestinal metaplasia was high for the subjects with *Helicobacter pylori* infection. The multistep process of gastric carcinogenesis and the various factors contributing to each step of this process need to be determined by conducting future follow-up studies.

J Prev Med Public Health 2008;41(6):373-379

**Key words :** Atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, Korea, Metaplasia, Prevalence

## 서론

우리나라에서 위암의 사망률은 점차 감소하고 있으나 [1], 여전히 위암은 가장 흔히 발생하는 암이다 [2]. 위암은 크게 미만형(diffuse type)과 장형(intestinal type)으로 나뉘며 [3], 이중 장형 위암은 만성 활동성 위염에서 위축성 위염, 장상피화생, 위상피 이행성증 등의 과정을 거쳐 발생한다 [4]. 위축성 위염(atrophic gastritis)은 위선조

직이 손실되어 점막이 얇아진 상태이며, 장상피화생(intestinal metaplasia)은 위점막 세포가 소장상피세포 또는 대장상피세포와 유사하게 변한 것으로 위상피 이행성증(dysplasia)을 거쳐 위암으로 발전될 수 있다 [5,6].

최근 내시경과 관련한 광학기술이 빠르게 발전하고 진료에 내시경을 광범위하게 사용하게 되면서 내시경 검사가 증가하게 되고 증상이 나타나기 전 단계에서 검진

을 통한 조기위암과 전암성 위병변을 진단하는 경우가 늘어나고 있다. 조기위암은 진행위암과 달리 예후가 양호하고 경우에 따라 완치가 가능하며, 또한 암 예방 및 관리에 소요되는 경제적 부담 및 사망률은 초기 전암병변 단계에서 후기 암 발병 단계로 진행됨에 따라 점차 증가하기 때문에 [7], 암의 전구 병변에 대한 관심과 연구의 필요성이 늘어나고 있다. 그러나, 자연 경과가 잘 알려진 대장암과 달리 위암은 자연 경과가 전형적이지 않아 전암성 단계에서 위암으로의 진행을 차단할

수 있는 예방책을 제시하기에는 전 세계적으로도 관련 연구나 기초자료가 미비하며, 국내의 경우 기관 중심의 자료는 있으나 일반 건강한 사람을 대상으로 한 유병률 자료는 전무한 상태이다. 지금까지 알려진 전암성 위병변의 가장 강력한 위험요인은 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염으로 [4], 전암성 위병변 유병률은 *H. pylori* 감염자들에서 더 높다고 하나, 전암성 위병변 단계에 따라 그 결과가 분분한 실정이다 [8-11].

이에 이 연구에서는 농촌지역에 거주하는 일반 건강한 주민에서 성파 연령 및 *H. pylori* 감염 여부에 따른 위축성 위염과 장상피화생 유병률을 파악하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

경기도 양평군에 거주하는 만 18세 이상 주민을 대상으로 2003년 8월부터 2007년 2월까지 암과 심혈관질환 연구를 위한 지역 사회 코호트 구축을 위해 양평군 소재의 한양대학교 양평지역보건센터에서 기반 조사를 수행하였다. 위내시경 검사를 수행한 시기에 수집된 전체 코호트 대상자는 총 2,161명으로, 이 중 위내시경 검사에 대한 설명을 들은 후 자발적으로 참여 의사를 밝힌 사람만을 대상으로 상부위장관 내시경 검사를 수행하였다. 그러나, 본인이 원하는 경우라 하더라도 의사가 혈압 측정 및 심전도 결과 등을 바탕으로 위내시경 검사가 위험하다고 판단한 경우에는 위내시경 검진에서 제외하였다. 총 726명이 상부위장관 내시경 검사를 받았으며, 이 중 상부위장관 내시경 검사를 중복해 받은 사람(n=8), 검사 도중 중단한 사람(n=1), 과거 위절제술 기왕력이 있는 경우(n=4)를 제외한 713명을 대상으로 최종 분석하였다. 이들의 평균 연령은  $56.6 \pm 11.5$ 세(남성  $58.1 \pm 11.0$ 세, 범위 23-85세, 여성  $55.5 \pm 11.7$ 세, 범위 18-81세)로 남성 298명(41.8%), 여성 415명(58.2%)이었다. 모든 참여자에게 연구에 대한 설명 후 연구 참여에 대한 서면 동의서를 받았으며, 이 연구는 한양대학교 병원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board)에서 승인을 받았다.

## 2. 조사내용 및 방법

### 1) 설문조사 및 임상검사

모든 설문조사와 검진은 양평 코호트 연구팀에서 개발한 표준화된 연구 프로토콜에 따라 수행되었으며, 수검자는 접수 후 가벼운 가운으로 갈아 입고 신장, 체중을 측정 한 후 설문조사와 임상검사를 시행하였다. 설문조사는 각 영역의 숙련된 면접조사원이 일대일 직접 면접법으로 시행하였다. 설문 항목은 인구사회학적 요인(성별, 연령, 교육수준, 결혼상태, 직업 등), 생활습관 요인(흡연 및 음주 습관, 신체활동, 식이습관), 현재의 위장관 증상(소화불량, 속쓰림, 배아픔 등), 질병 과거력 및 가족력 등으로 구성되었다.

### 2) 상부위장관내시경 검사 및 전암성 위병변 분류

상부위장관내시경 검사는 내시경 검사 경험이 많은 소화기내과 전문의가 시행하였으며 검사를 하면서 위를 전정부, 하체부, 중체부, 상체부로 크게 나누고 각 부위의 전벽, 후벽, 소만, 대만 방향에 따라 총 16부위의 내시경 소견을 기록하였다. 확진을 위해 생검검자를 이용하여 전정부, 하체부, 중체부, 상체부에서 1-4개의 점막조직 생검을 시행하였다. 채취한 생검 조직은 즉시 10% 포르말린 용액에 담겨 각각 보관한 뒤, 탈수와 침투과정을 거쳐 파라핀 포매를 한 후  $4 \mu\text{m}$  두께로 박절하여 Haematoxyline & eosin 염색을 하였다. 병리조직소견 판독은 한 명의 숙련된 병리학 전문의가 updated Sydney system 분류에 따라 위축성 위염과 장상피화생 유무를 판독하였고, modified Giemsa 염색을 통해 *H. pylori* 감염 여부를 확인하여 *H. pylori* 균의 상대 밀집도를 4단계로 나누어 등급화하였다. 위축성 위염과 장상피화생 판정은 조직검사 결과에 따르는 것을 원칙으로 하였으나, 위선의 위축변화는 모든 점막에 균등하게 분포하지 않고, 조직의 채취 방법과 채취량에 따라 판독이 불가능한 경우도 있었기 때문에 조직병리학 검사 결과 외에 위내시경 검사 결과를 참고하여 판단하였다. 위축성 위염의 판정은 내시경 소견에서 전형적인 점막위축으로 점막하 혈관상이 현저하게 보이는 경우가 총 16개 부위 중 하나 이상에서 관찰될 때

위축성 위염군으로 분류하였다. 장상피화생은 조직학적으로 확진 된 경우만을 장상피화생군으로 최종 분류하였다.

연구 기간이 길어 내시경시술자가 달라 발생할 수 있는 판독 오차를 최소화하기 위해 검진 시기별로 수행했던 판독과는 별도로 2008년 1월, 숙련된 소화기 전문의 3명이 수집된 모든 대상자의 각 부위별 16장의 내시경 사진을 일괄적으로 재판독하여 의사 간 변이와 판독 오류를 최소화하였다. 전암성 위병변 중 위상피이형성증, 선종, 용종 등은 그 유병률이 매우 낮아 이 연구에서는 위축성 위염과 장상피화생만을 분석하였다.

### 3) *H. pylori* 감염 진단

*H. pylori* 감염 유무는 신속 요소분해효소 검사 방법 중 하나인 CLO 검사(Kimberly-Clark, Ballard Medical Products, USA) 방법으로 진단하였다. 이를 위하여 조직병리 검사용 생검과는 별도의 생검을 추가로 채취하였다. CLO 검사의 양성 판정은 노랑색의 겔 속에 생검조직을 넣은 후 24시간 내에 오렌지색 혹은 적색으로 분명한 색깔 변화가 있는 것으로 하였다. *H. pylori* 균은 위점막에 균일하게 존재하지 않으므로 한 곳에서 채취한 생검으로 CLO 검사를 시행할 경우 위음성이 발생할 가능성 [12]을 염두에 두고 연구초기 위내시경 검진자 82명을 대상으로 전정부와 체부에서 각각 1개 조직을 채취하여 2곳에서의 *H. pylori* 감염 일치도를 비교하였다. 그 결과, 82명 중 2명(2.4%)만 다른 결과를 보여 각각 다른 생검 부위간 검사의 일치도는 매우 높음을 확인한 후 ( $Kappa=0.951$ ), 한 부위에서만 조직을 채취하였다. 또한 오류를 피하기 위해 생검조직에서 modified Giemsa 염색 후에 *H. pylori* 감염이 확인된 경우는 감염자로 추가 분류하였다. CLO 검사와 조직검사 방법 간 일치도 또한 매우 높았다 ( $Kappa=0.926$ ).

## 3. 통계 분석 방법

남녀 간 인구사회학적 분포 차이와 성별 위병변 유병률 차이는 카이제곱검정 및 독립표본 t-검정을 이용하여 비교하였다. 성별과 *H. pylori* 감염 여부에 따라 연령 분

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of study subjects by sex

Variables	Total (n=713)	Men (n=298)	Women (n=415)	p-value*	N (%)
Age (years)	56.6 ± 11.5 <sup>†</sup>	58.1 ± 11.0	55.5 ± 11.7	0.004*	
< 45	101 (14.2)	31 (10.4)	70 (16.9)	0.037	
45 - 54	201 (28.2)	79 (26.5)	122 (29.4)		
55 - 64	215 (30.1)	96 (32.2)	119 (28.7)		
≥ 65	196 (27.5)	92 (30.9)	104 (25.0)		
Marital status					
Married	618 (87.7)	277 (94.5)	341 (82.8)	<0.001	
Single	87 (12.3)	16 ( 5.5)	71 (17.2)		
Education (years)					
0 - 5	124 (17.6)	19 ( 6.5)	105 (25.4)	<0.001	
6 - 8	246 (34.9)	102 (34.9)	144 (34.9)		
9 - 11	122 (17.3)	62 (21.3)	60 (14.5)		
≥ 12	213 (30.2)	109 (37.3)	104 (25.2)		
Job					
Office job	23 ( 3.3)	16 ( 5.5)	7 ( 1.7)	<0.001	
Service	78 (11.1)	29 (10.0)	49 (11.9)		
Manufacturer	32 ( 4.5)	24 ( 8.3)	8 ( 2.0)		
Farmer	369 (52.6)	167 (57.6)	202 (49.0)		
Housewife	108 (15.4)	0 ( 0.0)	108 (26.2)		
Others	92 (13.1)	54 (18.6)	38 ( 9.2)		

\* p-values for differences by sex were calculated by  $\chi^2$ -test † mean ± S.D.

† p-values for differences by sex were calculated by t-test

**Table 2.** Prevalence of stomach diseases among all participants by sex

Variables	Total (n=713)	Men (n=298)	Women (n=415)	p-value*	N (%)
Normal	101 (14.2)	28 ( 9.4)	73 (17.6)	0.002	
Gastritis	590 (82.7)	264 (88.6)	326 (78.6)	<0.001	
Chronic superficial gastritis	71 (10.0)	19 ( 6.4)	52 (12.5)	0.007	
Erosive gastritis	256 (35.9)	124 (41.6)	132 (31.8)	0.007	
Atrophic gastritis	286 (40.1)	132 (44.3)	154 (37.1)	0.053	
Intestinal metaplasia	264 (37.0)	132 (44.3)	132 (31.8)	0.001	
Dysplasia	2 ( 0.3)	2 ( 0.7)	0 ( 0.0)	0.174	
Gastric ulcer	54 ( 7.6)	37 (12.4)	17 ( 4.1)	<0.001	
Gastric polyp	14 ( 2.0)	6 ( 2.0)	8 ( 1.9)	0.935	
Gastric submucosal tumor	7 ( 1.0)	5 ( 1.7)	2 ( 0.5)	0.136	
Flat adenoma	5 ( 0.7)	3 ( 1.0)	2 ( 0.5)	0.654	
Gastric cancer	2 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.2)	1.000	

\*p-values for differences by sex were calculated by  $\chi^2$ -test**Table 3.** Prevalence of precancerous lesions and *Helicobacter pylori* infection by sex and age

Variables	Atrophic gastritis		Intestinal metaplasia		<i>Helicobacter pylori</i> infection	
	Men (n=298)	Women (n=415)	Men (n=298)	Women (n=415)	Men (n=298)	Women (n=415)
Age (years)						
< 45	6 (19.4)	14 (20.0)	4 (12.9)	11 (15.7)	16 (51.6)	37 (52.9)
45 - 54	30 (38.0)	35 (28.7)	29 (36.7)	32 (26.2)	43 (55.1)	80 (65.6)
55 - 64	40 (41.7)	55 (46.2)	47 (49.0)	41 (34.5)	64 (66.7)	71 (60.2)
≥ 65	56 (60.9)	50 (48.1)	52 (56.5)	48 (46.2)	53 (58.2)	47 (45.6)
Total	132 (44.3)	154 (37.1)	132 (44.3)	132 (31.8)	176 (59.5)	235 (56.9)
p for trend <sup>d</sup>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.390	0.114
Adjusted prevalence I (%) <sup>†</sup>	42.7	38.1	42.5	32.7	59.0	56.7
Adjusted prevalence II (%) <sup>†</sup>		40.1		37.0		57.7
p-value <sup>‡</sup>		0.194		0.005		0.504

\* p-values for trend test are calculated by Cochran Mantel-Haenszel test

† age-adjusted prevalence, † age and sex-adjusted prevalence

‡ age-adjusted p-values for prevalence difference between men and women are calculated by Cochran Mantel-Haenszel test

포가 다르게 나타나 연령이 성별 전암성 위병변 유병률 및 *H. pylori* 감염률에 영향을 미치는 교란변수(confounding factor)로 작용할 수 있으므로 이 연구 집단의 연령별 평균 인구수를 표준인구로 하여 연령 보정 유병률을 산출하였다. 연령별 전암성 위병변 유병률과 *H. pylori* 감염률 증가

에 대한 경향 분석(trend test)과 남녀 간 유병률 비교 시 연령을 보정한 검정은 Cochran Mantel-Haenszel 방법을 이용하였다. 모든 통계분석은 신뢰구간 95%( $\alpha$ -error=0.05) 수준에서 양측 검정하였으며, SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상의 일반 특징

대상자들의 성별에 따른 연령, 교육수준, 결혼상태 및 직업의 분포는 Table 1에 제시하였다. 연령군 분포는 남녀 간에 유의한 차이를 보였으며 ( $p=0.037$ ), 남성은 55-64세가 32.2%, 여성은 45-54세가 29.4%로 가장 많았다. 남성은 현재 배우자와 함께 살고 있는 비율이 94.5%로 여성 82.8%보다 유의하게 높았다 ( $p<0.001$ ). 학력 분포는 남성은 고등학교 졸업이 37.3%, 여성은 초등학교 졸업이 34.9%로 가장 많아 남성이 여성에 비해 학력이 유의하게 높았다 ( $p<0.001$ ). 남성은 과반수 이상이 농업(57.7%)에, 여성은 농업(49.0%), 주부(26.2%) 순으로 종사하고 있었다.

### 2. 위병변 유병률

전체 대상자 중 위에 특이 병변이 없는 정상 소견 보유자는 101명(14.2%)이었다. 대상자 대부분(590명, 82.7%)이 위축성 위염, 장상피화생, 미란성 위염 등 다양한 형태의 위염 병변을 가지고 있었으며, 위암은 2명(0.3%), 평편선암 5명(0.7%), 위점막 하종양 7명(1.0%), 용종 14명(2.0%), 위계양 54명(7.6%)도 관찰되었다 (Table 2).

### 3. 전암성 위병변 유병률 및 *H. pylori* 감염률

연령을 보정한 위축성 위염 유병률은 남성 42.7%, 여성 38.1%로 양군간 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.194$ ). 장상피화생의 연령 보정 유병률은 남성 42.5%, 여성 32.7%로 남성에서 유의하게 높았으며 ( $p=0.005$ ), 위축성 위염과 장상피화생 모두 연령이 증가하면서 유병률이 크게 증가하였다 ( $p$  for trend<0.001). 위축성 위염은 45세 미만 남녀에서는 각각 19.4%, 20.0%의 유병률을 보였지만, 65세 이상 남녀는 각각 60.9%, 48.1%로 유병률이 증가하였고, 장상피화생 또한 45세 미만에서는 남녀 각각 12.9%, 15.7%의 유병률을 보인 반면에 65세 이상에서는 남녀 각각 56.5%, 46.2%로 유병률이 증가하였다 (Table 3).

또한, *H. pylori* 감염률은 남성은 연령군

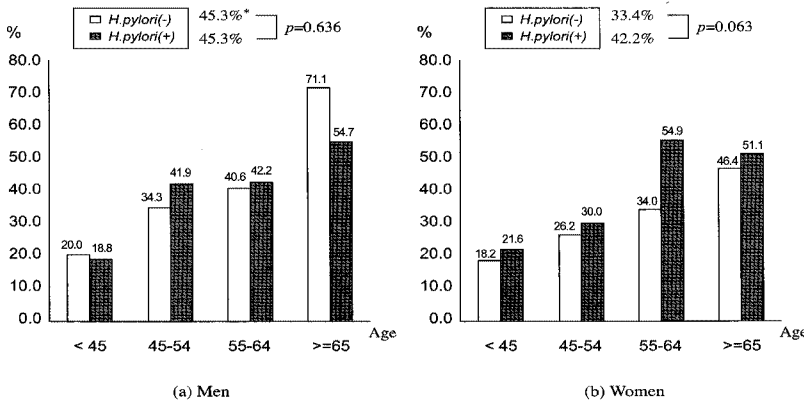


Figure 1. Prevalence of atrophic gastritis according to *Helicobacter pylori* positive or negative subjects.

\* age-adjusted prevalence

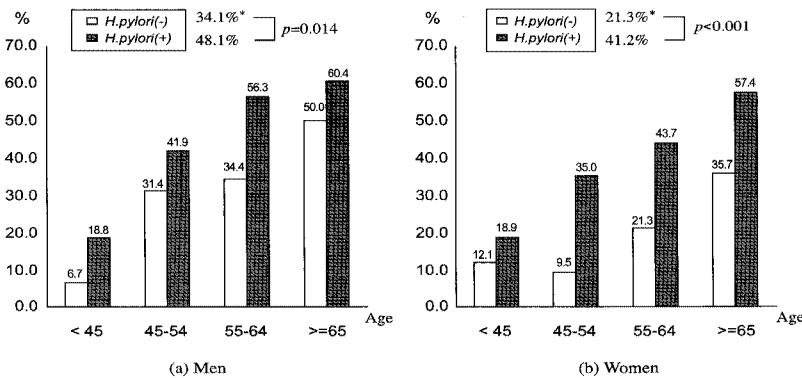


Figure 2. Prevalence of intestinal metaplasia according to *Helicobacter pylori* positive or negative subjects.

\* age-adjusted prevalence

이 높아지면서 증가하다가 65세 이상에서 감소하였고 (p for trend=0.390), 여성은 55세 이상에서 감염률이 지속적으로 감소하였다 (p for trend=0.114). 연령 보정 후 *H. pylori* 감염률은 남성 59.0%, 여성 56.7%로 전체적으로는 남녀 간 유의한 차이가 없었으나 (p=0.504), 55세를 전후로 남녀별 감염률이 역전되었다 (Table 3).

#### 4. *H. pylori* 감염 여부에 따른 전암성 위병변 유병률

*H. pylori* 감염자와 비감염자의 성·연령 보정 위축성 위염의 유병률은 각각 41.8%, 38.3%로 유의한 차이가 없었다 (p=0.271). 또한, 남성에서 위축성 위염의 연령보정 유병률은 *H. pylori* 감염 유무에 따라 차이가 없었으나 (p=0.636), 여성에서는 *H. pylori* 감염자(42.2%)가 비감염자(33.4%)에

비해 위축성 위염 유병률이 높은 경향이 있었다 (p=0.063). 연령이 증가하면서 비감염자와 감염자 모두 위축성 위염 유병률이 증가하였으며, 여성의 경우 전 연령층에서 *H. pylori* 비감염자에 비해 감염자에서 유병률이 높았다 (Figure 1).

반면, 장상피화생의 성·연령보정 유병률은 *H. pylori* 감염자(44.3%)와 비감염자(26.8%) 간에 뚜렷한 차이를 보였으며 (p<0.001), 남성과 여성 모두 *H. pylori* 감염자(남성 48.1%, 여성 41.2%)가 비감염자(남성 34.1%, 여성 21.3%) 보다 높은 유병률을 보였다 (남성 p=0.014, 여성 p<0.001). 연령이 증가하면서 장상피화생 유병률이 비감염자와 감염자 모두 증가하였으며, 전 연령층에서 *H. pylori* 비감염자에 비해 감염자에서 장상피화생 유병률이 뚜렷이 높았다 (Figure 2).

## 고찰

이 연구는 특정 농촌 지역 주민을 대상으로 전암성 위병변(위축성 위염, 장상피화생)의 유병률을 조사한 것으로 위축성 위염의 연령보정 유병률은 남성 42.7%, 여성 38.1%, 장상피화생의 연령보정 유병률은 남성 42.5%, 여성 32.7%였으며, 연령이 증가하면서 위축성 위염과 장상피화생 유병률이 모두 유의하게 증가함을 확인하였다. 또한, 연령을 보정한 *H. pylori* 감염률은 남성 59.0%, 여성 56.7%였으며, *H. pylori* 감염자의 장상피화생 유병률(전체 44.3%, 남성 48.1%, 여성 41.2%)은 비감염자의 유병률(전체 26.8%, 남성 34.1%, 여성 21.3%) 보다 높게 나타난 반면, 위축성 위염의 유병률은 *H. pylori* 감염 여부에 따라 차이를 보이지 않았다.

*H. pylori* 감염은 만성 활동성 위염을 유발하여 위축성 위염과 장상피화생 단계를 거쳐 세포이형성과 위암을 일으킨다고 보고된 바 있다 [4]. 비록 International Agency for Research on Cancer (IARC)에서 *H. pylori* 감염을 위암의 원인이라 규정하였으나 [13], 실제 *H. pylori* 감염이 위암을 일으키는 지 여부에 대해서는 논란이 많다. 그러나 여러 역학조사 자료 [14-17]는 적어도 일부 위암은 만성 염증, 위축성 위염, 장상피화생의 전형적인 단계를 거쳐 발생함을 짐작하게 한다. 이번 연구에서 위축성 위염 유병률은 남성 42.7%, 여성 38.1%로, 이는 위암 발생률이 낮은 서구에서 파악된 위축성 위염 유병률(스웨덴 28% [18], 네덜란드 25% [17]) 보다 높은 수준이었고 위암 발생률이 높은 아시아 지역의 위축성 위염 유병률(일본 55.5% [11], 중국 50.9% [19]) 보다는 다소 낮았다. 미국으로 이민을 간 일본인 대상의 연구 [20]에서는 위축성 위염 유병률이 남성 14.5%, 여성 11.9%로 일본에 사는 일본인보다 매우 낮았는데, 이는 전암성 위병변 또한 위암과 마찬가지로 [21] 환경 및 생활습관에 영향을 받음을 시사하며, 특히 이러한 차이는 식습관과 낮은 *H. pylori* 감염률 등에 기인하는 것으로 보고 있다 [20]. 이번 연구에서 장상피화생 유병률은 남성 42.5%, 여성

32.7%로 중국에서 위암 발생률이 높은 Linqu 지역주민과 일본인 대상 연구에서 파악된 장상피화생의 각각의 유병률 30.0%, 28.5% 보다 다소 높게 나타났다. 흥미로운 사실은 중국에서 위암 발생률이 낮은 Cangshan 지역의 경우, 위축성 위염 유병률은 68.7%로 높은 반면 장상피화생의 유병률은 7.9%로 매우 낮다는 점이다 [19]. 이 지역 주민들에서는 위축성 위염의 대부분이 장상피화생으로 발전하지 않고 이 단계에 머무는 것으로 보고 있는데, 그 이유로는 마늘과 같은 식이 섭취에 의한 영향으로 설명하고 있다 [19]. 기존 연구결과들과 더불어 이번 연구는 위암 발생률이 높은 지역일수록 위축성 위염과 장상피화생의 빈도가 높음을 확인하였고, 더 나아가 위축성 위염은 *H. pylori* 감염 후 이행단계로서 다양한 임상상으로 변할 수 있는데 반해, 일단 장상피화생으로 발전되면 위암으로 진행할 가능성이 높음을 시사한다.

이 연구에서 CLO 검사를 통한 *H. pylori* 감염률은 58.0%(남성 59.0%, 여성 56.7%)이었다. 기존에 보고된 국내의 *H. pylori* 감염률은 1998년에 16세 이상 무증상 한국인 3,394명을 대상으로 한 전국 규모의 연구에서 66.9%(남성 69.4%, 여성 64.2%)이다 [22]. 같은 디자인과 검사 방법으로 시행된 15,916명 대상의 2005년 연구 [23]에서는 *H. pylori* 혈청 유병률이 59.6% (남성 61.9%, 여성 56.5%)로 이전 조사의 66.9% 보다 낮아졌다. 연구마다 양성률을 판단하는 방법과 기준 및 대상자의 연령 분포가 달라 *H. pylori* 혈청 유병률을 직접 비교하는 것은 다소 무리가 있으나, 1998년도 혈청 유병률도 이전에 보고된 감염률 [24,25]에 비해 감소한 수치로 우리나라의 *H. pylori* 감염률은 계속 감소하고 있는 것으로 보고 있다 [22,23,26]. 이러한 *H. pylori* 양성률 감소는 수 년 전부터 소화성 궤양의 치료를 위해 적극적인 제균요법이 시행되었고, 우리나라의 사회 경제적 수준이 상승하고 냉장 시설의 광범위한 보급과 위생 상태가 개선되었기 때문으로 보여진다. 일본의 *H. pylori* 감염률은 연령의 효과 외에도 1950년 이전에 태어난 세대에

서 매우 높고(60-70%) 그 이후에 태어난 사람일수록 낮아지는 코호트 효과(cohort effect)가 있으며, 이는 전쟁으로 인한 열악한 위생상태에 기인하는 것으로 보고되었다 [27]. 이번 연구에서 *H. pylori* 감염률은 연령에 따라 증가하다가 남성은 65세, 여성은 55세를 기점으로 감소하는 경향을 보였다. 이러한 경향은 국내의 타 연구 결과와 같은데 [23], 그 이유로는 연령이 증가하면서 위축성 위염과 장상피화생의 빈도가 증가하고 이로 인해 *H. pylori*가 서식하기 힘든 위 내 환경이 되기 때문이다 [26,28].

위축성 위염과 장상피화생은 남녀 모두 연령이 증가하면서 그 유병률이 유의하게 증가하였다. 이러한 경향은 연령 자체의 영향이라기 보다는 연령증가에 따른 *H. pylori* 감염률 증가와 더 일치한다는 견해도 있으나 [8,11,29], 이 연구에서는 전암성 위병변 유병률이 가장 높은 65세 이상 노인들의 *H. pylori* 감염률이 오히려 낮아 위와 같은 견해와는 다른 결과를 보였다. 이번 연구에서 *H. pylori* 감염자 뿐만 아니라 비감염자에서도 연령 증가에 따라 위축성 위염과 장상피화생의 유병률이 높아지는 것으로 보아 연령 자체에 의한 영향을 배제할 수 없을 것으로 사료된다. 한편, 일본인 대상 연구에서는 *H. pylori* 감염자와 비감염자 모두 연령 증가에 따라 장상피화생 유병률이 증가하여 연령이 유의한 영향을 주는 반면, 위축성 위염은 연령의 영향이 아닌 *H. pylori* 감염에 의한 것으로 보고 한 바 있다 [10]. 즉, 전암성 위병변 단계마다 관여하는 요인이 다르게 나타날 가능성이 충분히 있으므로 향후 한국인 대상으로도 추적 조사를 통해 이를 확인해 볼 필요가 있겠다. 65세 이상에서 *H. pylori* 감염률이 낮아짐에도 불구하고 여전히 전암성 위병변 유병률이 계속 높아지는 또 다른 가능성으로는 한 번 전암성 병변이 발병하거나 진행이 된 병변은 *H. pylori* 사멸 이후에도 회복되지 않거나 계속 진행되기 때문으로 보여진다. 즉, 균에 감염되고 위축성 위염 발생 후 장상피화생으로 발전되면 아무리 균을 제균하더라도 원상태로 돌아갈 수 없는 'point of no return'을

시사한다. 최근 중국에서 장상피화생 환자를 대상으로 한 추적연구에서 제균요법의 시행이 위축성 위염이나 장상피화생과 같은 전암성 병변이 없는 상태에서는 위암 발생을 예방할 수 있으나, 일단 전암성 병변이 발생한 후에는 제균요법의 예방효과가 없다는 보고 [30]와 국내의 추적연구 결과에서 제균 후 위축성 병변은 호전되어 원상태로 회복되지만 장상피화생은 호전되지 않았다는 보고 [31]는 이를 뒷받침한다. 이러한 결과는 Mongolian gerbil을 대상으로 균 접종 후 발암실험에서 초기에 제균이 이루어지지 않으면 발암을 억제하지 못한다는 보고 [32]와도 일치한다. 따라서 *H. pylori* 제균은 병변이 가역적으로 될 수 있는 단계에서 이루어지는 것이 중요할 것이다. 그러나 아직까지 *H. pylori* 제균 후 위 점막의 장상피화생 회복 여부에 대한 연구결과는 분분한 상황이다 [33].

이번 연구에서 *H. pylori* 감염 여부에 따른 위축성 위염과 장상피화생 유병률을 살펴본 결과, *H. pylori* 감염자가 비감염자에 비해 높은 장상피화생 유병률을 보인 반면 위축성 위염에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 *H. pylori* 감염이 장상피화생 하고만 연관이 있다기 보다는 위에서 언급한 point of no return의 경계가 위축성 위염과 장상피화생일 가능성에 기인할 수도 있다. 또한, 실제 최초 감염 시에는 *H. pylori*가 위축성 위염 발생에 중요한 역할을 함에도 불구하고 어떤 방식이든 제균을 통해 감염률이 떨어짐으로써 위축성 위염과는 관련성이 없게 나오는 반면, 시간이 갈수록 *H. pylori*는 재감염 되는 특성이 있기 때문에 장상피화생이 발생할 정도의 시간이 되면 *H. pylori* 재감염이 일어남으로써 이와 같은 결과를 양산하였을 수 있다. 한편 Zhang 등 [9]은 *H. pylori* 감염은 위암 진행 과정 중 초기 단계인 위축성 위염 단계에만 관여하는 것으로 제안하였다. 그러나, 이번 연구에서는 장상피화생의 경우에 *H. pylori* 감염 여부에 따라 유의한 유병률 차이를 보였다. 이는 국내에서 수행된 *H. pylori* 감염자와 비감염자의 위암 발생 추적 연구에서 비감염자는 장상피화생 유병률이 약 10%인데 반해, 감염

자들의 유병률은 약 30%로 20% 정도 차이나는 것과 일치한다 [34]. 그러나, *H. pylori* 감염률은 연령 증가와 성별에 따라 차이를 보이지 않는 반면, 전암성 위병변의 유병률은 연령이 증가하면서 그리고 여성보다 남성에서 유의하게 높았다. 뿐만 아니라, *H. pylori* 감염자의 절반 이하만(남성 48.1%, 여성 41.2%) 장상피화생을 보이고 있으며, 인도나 태국과 같은 일부 아시아 국가는 높은 *H. pylori* 감염률에도 불구하고 위암과 전암성 위병변 유병률은 낮게 보고된 바 있다 [35]. 이러한 상황들로 미루어 볼 때, *H. pylori* 감염은 전암성 위병변 단계에서 알려진 가장 강력한 위험요인이기는 하나, *H. pylori* 감염 하나로는 전암성 위병변 발병 원인으로 충분하지 않음을 알 수 있다. 즉, *H. pylori* 감염 뿐만 아니라 다른 중요한 인자(cofactor), 즉 유전적 요인이나 식습관과 흡연습관과 같은 환경적 요인 등과의 상호작용에 의해 전암성 병변과 위암의 발생 가능성이 달라질 수 있다 [10,36-38]. 이에 향후 전암성 위병변 발병에 있어서 이러한 요인들 간의 상호작용을 파악함으로써 *H. pylori* 감염의 영향을 제대로 파악하고, 더 나아가 이를 바탕으로 전암성 위병변 발병을 낮출 수 있는 다각적 접근 방법에 대한 모색이 필요하겠다.

이 연구의 대상자들은 일개 지역의 주민으로 농촌이라는 고유한 특성과 남녀 모두 55세 이상이 과반수가 넘는 고령의 인구구조를 보이므로, 이 연구 결과는 전국 인구에 대한 대표성은 떨어지는 제한점을 가진다. 이 연구 집단을 대상으로 2005년도 인구주택총조사 인구의 구성을 표준인구로 하여 연령 표준화 유병률을 산출한 결과, 위축성 위염은 남성 29.8%, 여성 28.7%, 장상피화생은 남성 26.2%, 여성 24.2%의 연령 표준화 유병률을 보였다. 이는 노인 인구 비율이 높은 이 연구 집단의 연령별 평균 인구수를 표준인구로 하여 산출한 유병률 보다 낮은 수준이었다. 그러나, 연구 참여자들은 양평군 전체 지역(1개읍 11개면)에 골고루 분포하고 있으며, 전체 지역 주민 대상으로 검진 참여를 홍보하여 실제로 거주하고 있는 주민이

다수 참여한 조사이므로 양평군 지역주민을 대표할 수 있다고 하겠다. 또 다른 제한점으로는 위장에 이상증상을 평소 느꼈던 사람들이 위내시경 검진에 더 적극적으로 참여함으로써 선택편견이 개입되었을 가능성과 이로 인해 유병률이 과대평가 되었을 가능성을 들 수 있다. 그러나, 코호트 기반조사 참가자의 1/3 이상이 위내시경 검사를 받았고, 위내시경 검사 참여자와 비참여자의 성별 분포에 차이를 보이지 않았으며, 병원에 방문한 환자들과는 달리 위장관 증상이 있는 비율이 높지 않았다. 또한, 전암성 위병변 유병률이 높은 65세 이상의 노인들은 위내시경 검사를 받기 꺼림으로써 참여자들의 평균연령(56.6±11.5세)이 비참여자들의 평균연령(58.8±13.0세) 보다 다소 낮아진 점 등으로 미루어 볼 때, 이 연구에서 산출된 유병률이 실제보다 과대평가되었을 가능성은 적은 것으로 보여진다. 또한, 이 연구에서 *H. pylori* 감염 판정에 사용한 CLO 검사와 조직검사는 균이 위점막에 균일하게 분포하고 있지 않은 경우에는 국소적인 균의 존재 여부를 확인하여 위음성의 결과를 얻을 수 있기 때문에 요소호기검사(urea breath test)를 한 경우에 비해 부정확하였을 제한점이 있다. 그러나, 이러한 제한점들에도 불구하고 이 연구는 일반 건강한 사람을 대상으로 한 코호트 중심의 자료로 그 의미가 크다고 할 수 있다.

결론적으로, 위암 발생이 높은 우리나라는 전암성 위병변인 위축성 위염과 장상피화생의 유병률 또한 위암 발생이 낮은 서구에 비해 매우 높음을 알 수 있었다. *H. pylori* 감염군의 장상피화생 유병률은 비감염군에 비해 유의하게 높게 나타난 반면, 위축성 위염의 유병률은 *H. pylori* 감염 여부에 따라 차이를 보이지 않았다. 향후 우리나라에서도 전향적 코호트 연구를 통하여 위축성 위염과 장상피화생이 위암 발생의 전 단계 질환인지 확인하고, 더불어 전암성 위병변 발생률과 진행을 낮출 수 있는 요인을 파악하여 이를 기반으로 한 예방책 개발이 필요하겠다.

## 참고문헌

1. Korea National Statistical Office. *Annual Report on the Cause of Death Statistics in 2006*. Korea National Statistical Office: Daejeon, 2007.
2. Shin HR, Ahn YO, Bae JM, Shin MH, Lee DH, Lee CW, et al. Cancer incidence in Korea. *Cancer Res Treat* 2002; 34(6): 405-408.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
4. 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(24): 6735-6740.
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1161-1181.
6. Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(5 Suppl): S37-S43.
7. Hartwell L, Mankoff D, Paulovich A, Ramsey S, Swisher E. Cancer biomarkers: A systems approach. *Nat Biotechnol* 2006; 24(8): 905-908.
8. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345(8964): 1525-1528.
9. Zhang L, Blot WJ, You WC, Chang YS, Kneller RW, Jin ML, et al. *Helicobacter pylori* antibodies in relation to precancerous gastric lesions in a high-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(8): 627-630.
10. Ohkuma K, Okada M, Murayama H, Seo M, Maeda K, Kanda M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(10): 1105-1112.
11. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: Results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6(4): 294-299.
12. Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998; 32(3): 275-289. (Korean)
13. International Agency for Research on Cancer. *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori*. Geneva: WHO; 1994: p.177-240.
14. Coma del Corral MJ, Pardo-Mindan FJ,

- Razquin S, Ojeda C. Risk of cancer in patients with gastric dysplasia. Follow-up study of 67 patients. *Cancer* 1990; 65(9): 2078-2085.
15. Inoue M, Tajima K, Matsuura A, Suzuki T, Nakamura T, Ohashi K, et al. Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence: A 10-year prospective cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2000; 161(1): 105-112.
  16. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109(1): 138-143.
  17. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 945-952.
  18. Borch K, Jonsson KA, Petersson F, Redeen S, Mardh S, Franzen LE. Prevalence of gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample: Relations to symptomatology and life-style. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7): 1322-1329.
  19. You WC, Zhang L, Gail MH, Li JY, Chang YS, Blot WJ, et al. Precancerous lesions in two counties of China with contrasting gastric cancer risk. *Int J Epidemiol* 1998; 27(6): 945-948.
  20. Namekata T, Miki K, Kimmey M, Fritsche T, Hughes D, Moore D, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol* 2000; 151(8): 820-830.
  21. Dunn JE. Cancer epidemiology in populations of the United States--with emphasis on Hawaii and California--and Japan. *Cancer Res* 1975; 35(11 Pt. 2): 3240-3245.
  22. Kim JH, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(9): 969-975.
  23. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007; 12(4): 333-340.
  24. Choi KH, Lee SH, Park YH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among Korean adults in Pusan. *Korean J Gastroenterol* 1996; 28(6): 758-763. (Korean)
  25. Song JB, Lee SH, Shin YM, Choi KH, Lee SD, Park YH. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients without gastric symptoms. *Korean J Gastroenterol* 1997; 29(2): 310-316. (Korean)
  26. Kim N. Epidemiology and transmission route of *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46(3): 153-158. (Korean)
  27. Replogle ML, Kasumi W, Ishikawa KB, Yang SF, Juji T, Miki K, et al. Increased risk of *Helicobacter pylori* associated with birth in wartime and post-war Japan. *Int J Epidemiol* 1996; 25(1): 210-214.
  28. Farinati F, Valiante F, Germana B, Della Libera G, Baffa R, Rugge M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with precancerous changes and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2(4): 321-326.
  29. Asaka M, Kato M, Kudo M, Katagiri M, Nishikawa K, Koshiyama H, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *Helicobacter pylori* infection rather than aging: Studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996; 1(1): 52-56.
  30. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(2): 187-194.
  31. Lee Y, Jeon YC, Koo TY, Cho HS, Byun TJ, Kim TY, et al. Histological changes of gastric atrophy and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50(5): 299-305. (Korean)
  32. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peck RM Jr. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2008; 88(3): 328-336.
  33. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(11): 1923-1932.
  34. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: Long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 448-454.
  35. Miwa H, Go MF, Sato N. H. *pylori* and gastric cancer: The Asian enigma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(5): 1106-1112.
  36. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: Randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23): 1881-1888.
  37. Russo A, Maconi G, Spinelli P, Felice GD, Eboli M, Andreola S, et al. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in H. *pylori*-positive subjects. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1402-1408.
  38. El-Omar EM. The importance of interleukin Ibeta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48(6): 743-747.