

Atrophy & Metaplasia 병변의 추적관리

박종욱 · 이준행

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

서론

2008년 10월에 발표된 우리나라 ‘중양암등록본부’의 국가 암 발생 통계산출 결과, 2005년도의 암 발생 건수는 총 142,610건 이었고, 전체 암 중에서 가장 많이 발생한 암은 위암이었다 (25,809건, 18.1%).¹ 그리고 통계청 사망원인 통계에 의하면, 2007년도에 암으로 사망한 경우가 폐암과 간암에 이어서 세 번째가 위암(총 10,563건, 10만명당 21.5건)이었다.²

위암은 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염과 식습관 등의 환경적인 요인 및, 자가면역성 위염, 개개인의 유전적인 소인 등의 복합적인 요인에 따라서 발생할 수 있다.^{3,4} 위암은 크게 장형 위암과 미만성 위암으로 나뉘는데, 장형 위암은 고령의 남성에서 더 빈번하게 발생하며, 미만성 위암의 경우는 주로 덜 분화된 세포들로 구성되어 예후가 좋지 않다.⁵

장형 위암은, 만성 위염, 만성 위축성 위염, 장상피화생, 이형성(dysplasia)의 순차적인 과정을 통하여 발생한다고 알려져 있는데,^{3,6} 일단 진행성 위암으로 발현되면, 조기 위암이나 전암성 위 병변 단계에 비하여 예후가 좋지 않고 사망률이 높다. 결과적으로 치료에 소요되는 경제적 부담도 매우 크기 때문에 위암의 전암성 병변에 대한 연구와 적극적인 치료의 필요성이 높다.^{7,8} 특히 전암성 병변들에 대한 정확한 검증을 통하여 관련된 환자들을 추적관리하면, 위암을 보다 더 조기의 단계에서 진단할 수가 있고 환자의 예후도 향상시킬 수 있다. 이에 저자들은, 전암성 위 병변인 만성 위축성 위염과 화생성 위염 (metaplastic gastritis)의 진단과 추적관리에 대해서 문헌 고찰과 함께 알아보려고 한다.

위축성 위염은, 정상적인 위샘이 손실되어 위 점막이 얇아진 상태로써,⁹ 창백한 회백 색조의 점막으로 보이며 점막 주름이 평탄하게 얇아지고 점막하 혈관들이 보이기도 한다. 위축성 변화는 대개 위각에서 시작하여 시간이 흐름에 따라 근위부 쪽과 유문부(pyloric antrum) 쪽의 양쪽 방향으로 점점 진행하며,¹⁰ 위산 분비와 혈청 펩시노젠 농도가 감소하고, 혈청 가스트린 농도는 상승하게 된다.¹¹

화생성 위염은, 정상적으로 잘 분화된 위 점막의 여러 세포들이 어떤 원인 및 자극으로 인하여 염증반응이 오랫동안 지속되고 점차 파괴되면서 다른 세포들로 변화된 것이다. 상부 소화관에서 가장 잘 알려진 경우는 장상피화생이며, 이는 소장

상피세포 혹은 대장의 상피세포와 유사한 세포들로 바뀐 것을 말한다.

위축성 위염의 병리 진단

위축성 위염과 위암과의 관련성은 1816년 프랑스의 Francois Broussais에 의하여 처음으로 기술된 후 1984년 콜롬비아의 Correa에 의하여 “만성 표재성 위염→위축성 위염→장상피화생→이형성→위암”이라는 위암까지의 다단계 발암 가설로 발전되었다.¹²

위 점막의 위축과 위축성 위염은 비슷하지만 서로 다른 개념으로 반드시 구분되어야 한다.¹³ 위 점막의 위축(atrophy)은 위샘의 소실(loss of appropriate glands in a given gastric compartment)로 정의되는데, 정상적인 위샘이 소실된 부위는 세포외 기질, 섬유모세포, 콜라겐, 장형 샘(intestinal-type gland) 등으로 대체된다. 이에 반하여 위축성 위염은 상당한 영역의 위축을 특징으로 하는 위염(a type of gastritis characterized by the presence of significant areas of atrophy)으로 정의되며,¹³ 따라서 위 점막의 한 부위에서 위축이 있다는 것만으로 위축성 위염을 진단할 수 없다.

위염의 조직학적 진단에서 가장 큰 문제점은, 위염의 특징적인 소견인 염증세포의 침윤, 위축, 장상피화생의 분포가 산재성이며, 그 중증도 또한 부위에 따른 차이가 심하다는 것이다. 따라서 특정 환자에서 위염의 전체적인 조직학적 특성을 파악하기 위해서는 일정한 프로토콜에 따라 위의 각 부분에서 대표적인 조직을 얻어야 하고¹⁴ 통일된 방식으로 해석될 필요가 있다. 최근 가장 널리 사용되는 위염의 조직학적 분석의 틀은 Sydney System과 updated Sydney System이다.¹⁴ 여기에서 가장 큰 문제점은 위염의 정도와 *H. pylori*의 밀도에 대해서는 비교적 받아들일 수 있을 정도의 관찰자간 일치도를 보이지만, 위축과 장상피화생에 대해서는 관찰자 간의 일치도가 너무 낮다는 점이다.¹⁵

위축성 위염의 내시경 진단

내시경을 시행하는 ‘임상의’의 입장에서 위축성 위염의 진단을 전적으로 조직학적 판단에 의존하는 것은 아래의 몇 가지 이유로 인하여 간단한 일은 아니다. (1) 위축성 위염의 조직학

적 진단을 위하여 어떤 부위에서 어떠한 방식으로 몇 개의 조직검사를 해야 하는가에 대한 통일된 기준이 없다. (2) 조직검사 결과를 해석함에 있어 너무나 낮은 관찰자 간의 일치도를 고려하여야 한다. (3) 위염의 조직학적 평가를 위하여 다수의 조직검사를 시행하는 것은 상당한 추가 비용을 발생시킨다. (4) 짧은 시간에 많은 내시경검사를 소화해내야 하는 우리나라의 현실에서 단지 위축성 위염의 평가를 위하여 프로토콜에 따른 다수의 조직검사는 현실적이지 못하다. (5) 조직학적 중증도 평가가 내시경 육안소견에 따른 위축성 위염의 중증도 평가보다 임상적으로 유용하다는 증거가 없다. 따라서 서구에서 제시되는 것과는 달리 내시경을 시행하면서 육안소견에 기초하여 위축성 위염의 중증도를 평가하는 방법이 실제 임상에서 주로 이용되고 있다.

내시경 육안소견에 따른 위축성 위염의 분류에서 가장 널리 이용되고 있는 것은 Kimura-Takemoto분류 방법이다.¹⁶ 이 방법에서는 점막의 위축이 있는 부위와 위축이 없는 부위를 나누는 가상의 선(atrophic border, 위축경계)을 설정하고, 그 위치에 따라 open-type과 closed-type으로 나누고 각각의 3등분하여 위축성 위염을 도합 6단계로 나누고 있다. 위축성 위염의 내시경적 진단에서 가장 유의해야 할 점은 어디까지가 위축이고 어디까지가 정상인지에 대한 나름대로의 기준을 가져야 한다는 점이다. 내시경 육안소견만으로 절대적인 위축 유무를 알 수 없는 상황에서 위축성 위염을 남발한다면 위암의 고위험군과 저위험군의 분간을 위한 내시경 소견의 중요성이 현저히 떨어질 것이기 때문이다. 예를 들어, 16세 여자환자의 내시경 소견에서 위축성 위염이라는 결론을 보는 경우가 있는데, 실제로 이런 환자에서 조직학적으로 검증된 위축성 위염은 매우 드물다.

전정부 점막은 정상적으로 위체부 점막에 비하여 다소 창백해 보이는데 이는 전정부와 위체부의 위샘의 구조나 기타 조직학적 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 또한, 내시경 검사 도중에 공기를 매우 많이 넣으면 대부분의 환자에서 위 점막이 위축되어 보인다. 따라서 내시경을 시행하는 의사의 입장에서는 위축성 위염의 육안적 진단에서 일관성을 유지하는 것이 무엇보다도 중요하다고 생각된다.

화생성 위염의 병리 진단

장상피화생은 염증 반응이 오래 지속되어 위 점막의 정상적인 구조물들이 파괴된 상태에서 그 자리가 소장이나 대장의 점막과 유사한 세포들로 바뀌는 현상을 말한다. 장상피화생은 여러 조직학적 변형이 있으므로 그 분류법이 매우 다양하지만, 현재 가장 많이 이용되는 것은 Jass와 Filipe의 분류법이다.¹⁷ 이 분류법에 의하면 brush border가 있고 sialomucin을 분비하는 배세포가 많으면 1형, brush border가 없고 sulfomucin이

거의 없으면서 sialomucin이 있으면 2형, brush border가 없고 다량의 sulfomucin이 있으면 3형이다. 1형 장상피화생에서는 위암발생 위험이 뚜렷하게 증가되지 않는 반면, 3형 장상피화생은 명확한 전암성 병변으로 간주되고 있다.¹⁸ 그러나 면역형광 염색에 따른 장상피화생의 아형분류는 검사방법과 판독법이 복잡하고 표준화가 되어 있지 않으며 그 예후에 대한 데이터도 충분하지 않으므로, 연구대상으로만 이용되고 있으며 임상에서 일반적인 환자의 진료에 사용되기는 아직 이르다고 생각된다.

화생성 위염의 내시경 진단

위내시경 검사상 특징적인 소견을 나타내는 장상피화생은 일반적으로 전정부 유문륜으로부터 회백 색조의 평편 융기가 시작되어 위체부 방향으로 뻗어있는 것을 볼 수 있으며 메틸렌 블루로 염색하지 않아도 진단이 가능하나, 편평형이나 함몰형은 염색을 하지 않고는 알아보기 어렵다. 내시경 육안소견에서 장상피화생의 소견이 현저하면 화생성 위염의 진단을 붙이기도 하지만, Sydney classification에서는 장상피화생을 위축성 위염에 동반되는 이차적인 변화로 간주하여 화생성 위염이라는 용어를 사용하지 않고 있다.

최근에는 메틸렌 블루를 사용한 확대내시경 검사에 의한 장상피화생 진단법이 보고되었다.^{19,20} 이들의 연구방법을 보면, 1% 메틸렌 블루를 위 점막에 뿌린 후에 염색 유무에 따라서 크게 세 군으로 대상자들을 나누었으며, 점막의 색깔변화가 없고 규칙적인 점막 양상을 보이면 1군(non-metaplastic, non-dysplastic), 파란색으로 점막이 염색되고 규칙적인 점막 양상을 보이면 2군(metaplastic), 분명한 색깔 변화가 없고 분명한 점막 양상도 안 보이면 3군(dysplastic)으로 분류하였다. 그리고, 점막 pit의 양상에 따라서 10개의 아형으로 다시 나누었다. 연구자들은 결과를 병리학적인 조직 소견과 비교분석하였는데, 색소를 사용한 확대내시경의 진단 정확도가 82%로 우수하였고, 관찰자 간의 일치도도 상당히 높았다고 주장하였다. 그러나, 이 연구의 단점으로 내시경 검사의 시술시간이 길어지고 내시경실의 업무부담이 크게 많아지게 되므로, 임상연구로서는 가능하지만 실제 우리나라의 진료현장에서는 거의 불가능한 방법이라는 점이다.

Helicobacter와 위축성 위염 및 화생성 위염과의 관련성

만성적인 *H. pylori* 감염이 위점막의 위축과 장상피화생을 가져오고 결국 위암을 발생시키는 것으로 이해되고 있다.²¹ 그러나 *H. pylori* 감염의 치료가 위축성 변화와 장상피화생을 개선시키는가에 대한 연구들은 여전히 상반되는 결과들을 보이고 있다. 이 주제에 대하여 1992년부터 2004년까지 발표된 34개의 연구를 검토해보면, 위축성 변화의 경우 호전된다는 논문이

18개(52.9%), 변화가 없다는 논문이 15개(44.1%)였으며 장상피화생의 경우 호전된다는 논문이 6개(17.6%), 변화가 없다는 논문이 27개(79.4%)였다.²¹ 따라서 아직까지는 *H. pylori* 제균치료가 위암의 전암성 병변인 장상피화생을 개선시킨다는 증거는 미약한 실정이고 위축성변화에 대해서는 추시가 필요하다고 생각된다. 이와 관련하여 *H. pylori* 제균이 위암발생에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 중국에서 1,630명을 7.5년간 추적관찰한 Wong 등의 보고가 관심을 끌고 있다.²² 이들은 전체 대상환자에서는 제균치료를 따른 위암의 발생률에 차이가 없었으나, 위축성 위염이나 장상피화생과 같은 전암성 병변이 없었던 일부 환자의 경우에는 제균치료가 위암의 발생을 감소시키는 결과를 보였다고 보고하였다. 지금까지의 논의를 바탕으로 아직까지 “point of no return”이 어디인지는 명확하지 않으나 *H. pylori* 감염을 비교적 초기에 치료하면 위암의 발생을 감소시키고 일부 전암성 병변을 개선시킬 수 있을 것으로 생각된다.

건강검진에서 발견되는 위축성 위염과 화생성 위염의 빈도

건강검진 수진자를 대상으로 조사한 위축성 위염과 장상피화생의 우리나라의 빈도를 보면, 1999년 성 등이 9,137명의 대상자 중에서 만성 위축성 위염은 6.43%, 장상피화생은 1.55%라고 보고하였고 연령이 증가함에 따라 빈도가 증가하는 경향을 보였다.²³ 권 등은 720명의 건강검진 수진자중에서 육안적 소견상 장상피화생의 빈도는 55명(7.6%)이라고 하였으나 이중에서 63.7%만이 조직학적으로 확진되었다.²⁴ 그리고, 26명에서 시행한 메틸렌 블루 색소내시경은 14명에서 양성이었고 이들 모두는 조직학적으로 장상피화생이 확진되었다(민감도 82.4%, 특이도 100%).

2008년에 건강한 일반 사람을 대상으로 조사한 우리나라의 연구보고를 살펴보면, 농촌지역인 경기도 양평군의 일반 주민을 연구대상으로 했는데, 2,161명의 전체 코호트 대상자 중에 내시경검사를 자발적으로 참여한 713명을 최종 대상자로 하였으며, 내시경검사시 생검은 전정부, 하체부, 중체부, 상체부에서 1~4개의 점막조직에서 시행하였다.²⁵ 결과는, 만성 위축성 위염 유병율은 40.1%, 장상피화생은 37.0%이었다. 연구자들은 이러한 결과를 ‘2005년 우리나라 인구주택 총조사’의 인구구성을 표준인구로 하여 보정한 ‘연령 표준화 유병율’은 위축성 위염은 남자 29.8%, 여자 28.7%이고, 장상피화생은 남자 26.2%, 여자 24.2%라고 보고하였다. 이 연구에서의 문제점은, 평소 위장에 이상증상을 느꼈었던 사람들이 내시경검사에 적극적으로 참여를 함으로써 선택편견이 개입되었을 가능성이 있고, 조직학적으로 확진된 장상피화생의 증례에 비하여 만성 위축성 위염의 진단은 내시경적인 육안진단으로만 하여서 실제 유병율과 차이가 있을 가능성이 높다. 그러나, 이러한 제한점에도 불

구하고 이 연구는 일반 건강한 사람들을 대상으로 한 코호트 중심의 우리나라 자료로서 큰 의미가 있다고 할 수 있다.

위축성 위염과 화생성 위염 환자의 추적관리

증상이 없는 40세 이상 성인에서 위암 조기 발견을 위한 우리나라의 ‘참고사항(국립암센터, 대한위암학회)’을 보면, 2년에 한번씩 위내시경검사 혹은 상부위장관 촬영을 받도록 하고 있고, “고위험군(장상피화생, 위축성 위염)에 속한 사람은 담당의사의 판단에 따라 검사 간격을 단축할 수 있다”라고 되어 있다. 그러나, 고위험군으로 위축성 위염과 화생성 위염을 포함해야 하는지, 포함한다면 검사 간격을 어느 정도로 할 것인가는 아직 명확하지 않다.

비록 연구대상자 수는 적었지만, 위체부 위축성 위염 환자에 대한 첫번째 추적검사(내시경 및 조직검사)를 2년째(n=22)와 4년째(n=20)에 각각 시행했을 때 모두 악화소견이 없어서 4년 이내에는 검사할 필요가 없다는 연구보고²⁶가 있어서 흔히 임상에서 권유되는 6개월에 한번씩 추적검사를 하는 것은 지나친 것으로 생각된다.

만성 위축성 위염의 경우, 장형 위암 발생의 상대 위험도는 6배 정도 되고,²⁷ 장상피화생의 위암 발생에 대한 상대 위험도는 약 10~20배 정도 되며,^{27,28} 만성 위축성 위염과 장상피화생은 대부분의 위암 환자에서 발견된다고는 하지만, 만성 위축성 위염과 장상피화생 자체는 임상에서 드물지 않게 관찰되는 병변으로서 위암과 관련이 없는 다른 질환에서 발견되기도 한다. 즉, 이들이 직접적으로 위암으로 발생하게 하는지의 ‘예측 인자’로서의 가치는 아직 분명치 않다.

따라서, 전암성 병변으로 알려졌다고 해도 이 병변을 가진 모든 환자를 대상으로 위암 발견을 위하여 지속적이며 철저한 내시경 검사 및 조직검사를 하는 것은 큰 이득은 없는 것으로 여겨지고 있다.²⁹ 특히 장상피화생에 관련한 내시경상의 분포에 대한 진단이 상대적으로 어렵고 어느 곳에 위암 발생이 있을 수 있는지 확인하기 어려워 선별검사에 제한점이 있고, 낮은 민감도와 높은 가격, 여러 곳에서 생검을 해야하는 점 등이 문제이다.²⁷

만성 위축성 위염과 장상피화생의 가역성 여부에 관하여는 상충되는 많은 연구보고들이 있는데, 원인으로 *H. pylori* 감염 이외에도 담즙의 역류, 음식물에 의한 자극, 자가 면역 등의 여러 요인이 있을 수 있으므로 *H. pylori* 감염 만을 없앤다고 하여 이들 병변이 쉽사리 호전되거나 소실되지는 않을 것이며 오히려 항생제 내성을 조장하는 면도 있다.

참고문헌

1. 보건복지가족부 중앙암등록본부. 국가 암 등록사업 연례 보고서

- 2008.
- 통계청. 사망원인 통계 2007.
 - Correa P, Cuello C, Duque E, et al. Gastric cancer in Colombia, III. Natural history of precursor lesions. J Natl Cancer Inst 1976;57:1027-1035.
 - Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992;52:673-740.
 - Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
 - Conchillo JM, Houben G, de Bruine A, Stockbrugger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? Eur J Cancer Prev 2001;10:307-312.
 - Hartwell L, Mankoff D, Paulovich A, Ramsey S, Swisher E. Cancer biomarkers: a system approach. Nat Biotechnol 2006;24:905-908.
 - Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP. The national cancer data base report on gastric carcinoma. Cancer 1997;80:2333-2341.
 - Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1249-1259.
 - Cassaró M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. Am J Gastroenterol 2000;95:1431-1438.
 - Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:885-891.
 - Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. Scand J Gastroenterol 1984;104:131-136.
 - Genta RM, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa—a practical approach for the perplexed clinician. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(supp 1):43-50.
 - Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated sydney system, international workshop on the histopathology of gastritis, houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-1181.
 - el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. Hum Pathol 1996;27:35-41.
 - Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy 1969;1:87-97.
 - Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. Histochem J 1981;13:931-939.
 - Tosi P, Filipe MI, Luzi P, et al. Gastric intestinal metaplasia type III cases are classified as low-grade dysplasia on the basis of morphometry. J Pathol 1993;169:73-78.
 - Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. Gastrointest Endosc 2003;57:498-504.
 - Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M, et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. Gastrointest Endosc 2008;67:1011-1018.
 - Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:261-270.
 - 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.
 - Sung KS, Shim SC, Kim SH, et al. Esophgogastroduodenoscopic findings in 9,137 healthy subjects examined for the secondary prevention. Koren J Gastrointest Endosc 1998;18:161-168.
 - Kwon SH, Chang YW, Kim YH, et al. The study of the positivity of *Helicobacter pylori* in the intestinal metaplasia detected by methylene blue chromoendoscopy and histology. Koren J Gastrointest Endosc 1999;19:193-199.
 - Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in arural population. J Prev Med Public Health 2008;41:373-379.
 - Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? Gastrointest Endosc 2001;53:443-448.
 - Koh T, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. New York: Elsevier Science, 2002:835-837.
 - 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.
 - Jung HC. Preneoplastic status에서의 *Helicobacter pylori* 치료: 반대 의견. 제14회 대한소화기학회 세미나 2002:88-92.