

## 위암의 화학적 예방

울산대학교 의과대학 내과학교실

홍 원 선

### Chemoprevention of Stomach Cancer

Weon-Seon Hong

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine,  
Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea

Gastric cancer is the most common cancer in Korea, with the life-time risk being estimated at 7~8% and 3% in Korean male and female, respectively. Chemoprevention is to intervene the early stage of carcinogenesis, promotion or progression, to prevent initiated cells from developing clinical cancer, as initiated cells accumulated in the body are not effectively eliminated or reversed by the current chemopreventive approaches.

Intake of N-nitroso compounds, heterocyclic amines and salt or *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection increases the risk for stomach cancer, while the consumption of large amount of fresh fruits, vegetables and cereals is associated with a reduced risk.  $\beta$ -carotene, vitamin C and vitamin E are believed to be the potential anticarcinogenic substances in fruits and vegetables. However, epidemiologic studies on these substances have yielded conflicting results, although numerous *in vitro* and *in vivo* animal experiments have shown the significant preventive activity against stomach cancer.

On the other hand, the recent advent of *H. pylori*, group 1 carcinogen for human stomach cancer, makes the previous studies difficult to interpret. There is strong evidence that most of stomach cancers develop from the mucosae with chronic active gastritis which progresses through atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia. Numerous studies have demonstrated that *H. pylori* infection leads to approximately 2-fold increased risk for stomach cancer in persons with less than 10 years of the infection. In persons with 10~14 years and more than 15 years, *H. pylori* infection increases the risk 4-5- and 8-9-fold, respectively.

A lot of evidences have been accumulated so far that the eradication reduces the overall risk for stomach cancer. However, it is still unclear when the adequate time for eradication to prevent stomach cancer is. It is of great importance that the eradication should be done before the certain genetic change develops. The efficacy of *H. pylori* eradication for the chemoprevention is being examined in several large-scale intervention studies in several countries. Those studies will provide the answer to the cost-benefit effect of the eradication on preventing stomach cancer.

**Key Words:** Stomach cancer, Chemoprevention, Diet, *H. pylori*

## 서 론

위암의 95% 이상은 위점막에서 발생하는 선암(adenocarcinoma)이다. 따라서 위암이라 하면 통상 위선암을 의미하는데 본문에서도 위암은 위선암을 일컫는다. 위암 발생률은 전세계적으로 볼 때 지난 수십 년에 걸쳐 현저히 감소하였으나 아직도 2번째로 높은 암으로 연간 약 1백만명이 위암으로 사망한다.<sup>1,2)</sup> 이는 전체 암 사망의 약 10%에 해당되는 것이다. 우리 나라에서는 위암은 암사망 중 제일 많은 원인으로 매년 14,000명 정도가 위암으로 사망한다. 우리 나라에서 1997년 사망원인 통계에 따르면 위암 사망률은 인구 10만명당 25.6명으로, 남자가 32.4명, 여자가 18.8명이었다.<sup>3)</sup> 연령별로는 40대 이후 급격히 증가하여 60세에서는 10만명당 남자는 약 140명, 여자는 약 45명이, 75세에서는 남자는 약 400명 여자는 약 150명이 위암으로 사망하였다. 이러한 연도별 사망원인 통계를 근거로 계산하면 우리 나라 사람이 일생간 위암으로 사망할 확률은 남자는 100명 중 7~8명, 여자는 3명이다. 우리 나라에서도 위암사망률은 지난 10여년간 매년 약간씩 감소하는 추세이나 노인인구의 증가 등으로 위암 발생수는 도리어 증가하였다.

위암에 대한 예방책은 다른 암과 마찬가지로 1차 예방(primary prevention)과 2차 예방(secondary prevention)으로 구분된다. 1차 예방은 발암물질에 노출되지 않도록 하거나 화학적 예방(chemoprevention)을 하여 암발생을 억제하는 것이다. 2차 예방은 조기 발견하여 치료함으로써 암으로 인한 사망을 줄이는 것이다. 2차 예방은 주기적으로 검진을 해야 하기 때문에 시간과 경비가 많이 들며 검진받는 사람만 검진을 받는 등 널리 시행하기에는 어려움이 많다. 실제로 우리 나라 위암의 대부분은 조기암보다는 진행암 시기에 발견된다.

1차 예방은 암발생 자체를 억제하기 때문에 진정한 의미의 암예방이라 생각된다. 그런데 성인이 되면 이미 몸안에 발암 개시된 세포들(initiated cells)이 많이 존재하기 때문에 화학적 예방으로 암촉진(promotion)과 암진행(progression) 단계를 차단 또는 지연시키는 것이 암의 1차 예방에 중요

하다. 이런 목적으로 위암의 화학적 예방에 대한 많은 연구가 진행되었으나 현재 임상에서 효과가 인정되고 있는 것은 신선한 과일과 야채를 자주 먹고, 소금섭취를 적게 하며, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)를 제거하는 것이다.<sup>4~8)</sup>

## 본 론

### 1) 발암화학물질에 의한 위암 발생

효과적인 암예방을 위해서는 암발생기전을 이해하는 것이 중요하다. 위암의 발생에는 유전적 요인과 환경적 요인이 관여하고 있는데, 위암의 70~80%는 발암물질이라는 환경적 요인에 의해 발생된다. 위점막은 음식물과 직접 접촉하기 때문에 식품 속에 발암물질이 함유되어 있으면 위점막이 발암물질에 노출되는 것을 피할 수 없기 때문이다. 따라서 식생활 패턴을 변화시키거나 항산화물질(antioxidants), 비타민, 미네랄 등을 첨가하여 위암을 예방하려는 연구가 계속되고 있다.<sup>9~12)</sup>

위암 발생에 환경적 요인이 크게 관여한다는 근거는 미국인에서 1930년대 이후 위암이 급격히 감소된 것과 미국에 사는 아시아 이민자에서 위암 발생이 현저히 감소된 것을 예로 들 수 있다. 미국도 1930년대 이전까지는 위암 발생이 아시아와 비슷하게 매우 높았으나 1930년대 이후 급격히 감소되었다. 이러한 현상의 주된 이유는 냉장고의 보급과 밀접한 관계가 있는 것 같다. 냉장고가 보급되기 이전에는 식품을 보존하기 위해 소금에 절이거나, 건조시키거나, 연기에 그을리는 방법을 많이 사용하였었는데, 이러한 보관방법은 조리과정 중 발암물질이 유도될 가능성이 높다. 그런데 냉장보관을 하면 발암물질이 거의 발생되지 않고 염분이 감소되기 때문에 위암이 감소된 것으로 생각된다.

미국에서 중국인과 일본인 이민자를 대상으로 조사한 결과, 이민 1세는 모국의 위암 발생률과 비슷하나 2세는 1세보다 감소하고 3세가 되면 백인수준으로 현저히 감소하였다. 이는 위암 발생에 있어 환경적 요인의 결정적인 역할을 시사하는 소견이다. 그러나 한국인 이민자에서는 위암 발생률이 감소하지 않았는데, 이는 이민 역사가 비교적 짧은 것과 이민자에서 식생활 패턴이 그다지

변하지 않은 것이 큰 이유로 생각된다.

한편 위암 발생에 인종적 차이가 있다는 것, 위암이 다발하는 가족이 있다는 것 그리고 유전적 소질이 관여하는 질병인 악성빈혈과 저감마글로불린증 등에서 위암 발생률이 높다는 것은 유전적 요인도 위암 발생에 관여한다는 것을 의미한다. 그 외 위암은 남자가 여자보다 많이 발생하나, 경화성 위암은 젊은 여자에서 많이 생기며, 혈액형 A형에서 미만성 위암이 약 7배 정도 잘 생긴다는 것도 유전적 요인이 관여한다는 것을 시사하는 소견이다.

위암이 발생하는 과정을 세포수준에서 설명하면 위암은 위점막세포가 암세포로 형질전환(transformation)되어 증식하는 것으로 개시(initiation) 단계와 촉진(promotion) 단계를 거쳐 암세포로 변한다. 각 단계는 개시인자(initiator)와 촉진인자(promoter)에 의해 일어나며, 개시인자와 촉진인자를 발암물질이라 부른다.

위암을 일으키는 대표적인 암개시인자는 니트로소 아마이드(nitrosoamide), 니트로소 아민(nitrosoamine)과 이종환식 아민(heterocyclic amine)이며, 발암촉진인자는 식염(salt)이다. 니트로소 아마이드나 니트로소 아민은 여러 종류의 암을 유발할 수 있는 강력한 발암물질로 세균에 의해 만들어 지는데 식품 속에 함유되어 있는 경우도 있고 위 속에서 생성될 수도 있다. 단백질이나 지방질이 타서 숯같이 검게 된 부분에는 각종 이종환식 아민이 다량 포함되어 있는데 이러한 아민의 상당수는 대부분 발암물질로 밝혀졌다. 고농도의 식염은 위점막의 오르니틴 탈카르복실 효소(ornithine decarboxylase)를 활성화시켜 위암 발생을 촉진한다.<sup>13)</sup>

암은 세포성장이 억제되지 않고 지속적으로 증식을 하는 세포 집단으로, 개시단계와 촉진단계를 거쳐 발생한다고 하였다. 이러한 과정을 분자생물학적 입장에서 보면 암은 유전자 변이로 생기는 것이기 때문에 암은 유전자 변이가 축적되어 발생한 병이라 할 수 있다. 유전자 중에는 암유전자(oncogene)와 암억제유전자(tumor suppressor gene)가 있는데 암유전자가 비정상적으로 활성화되거나 암억제유전자의 기능이 억제되면 정상세포가 암세포로 형질전환하는 것이다. 이러한 유전자는

현재 100여개가 알려졌다.

암유전자나 암억제유전자는 정상세포에도 존재하는데, 세포의 증식과 분화, 세포주기와 아포프토시스(apoptosis) 등에 관여한다. Lauren은 위암을 장형(intestinal type)과 미만형(diffuse type)으로 구분하였다. 장형 위암은 미만형 위암보다 흔한데, 위축성 위염, 장상피화생, 이형성(dysplasia), 선암이라는 전암병변의 연속적 단계를 거쳐 발생한다고 알려져 있다. 이 두 타입 위암에 공통적인 유전자 변이는 *MET*, *p53*, *CD44*, telomerase 유전자의 변이이다.<sup>14~16)</sup> 미만형 위암에 주로 발생하는 변이는 *cadherin*, *catenin*과 *KSAM* 유전자이고, 장형 위암에는 *KRAS*, *ERBB2*, *BCL2*, *DCC* 유전자의 변이가 많이 발생한다.<sup>17)</sup> 그 외 소위성 DNA 불안정성(microsatellite DNA instability, MSI)과 수복유전자(repair enzyme)의 이상도 위암 발생과 관계가 있음이 보고되었다.

언급한 바와 같이 위암은 유전자 변이에 의해 발생하는 것은 분명하나 한가지 유전자 이상이 아니라 여러 유전자의 변이가 축적되어 발생한다. 그런데 위암세포가 하나 탄생하면 몸속의 항종양 면역기구의 공격을 받는다. 따라서 이 공격을 피해 증식할 수 있는 암세포가 생겨 증식하면 암환자가 되는 것이다.

## 2) *H. pylori*에 의한 위암 발생

(I) 역학적 근거: *H. pylori*는 위점막에 기생하는 그램 음성 나선균으로 많은 상부 위장관 질환의 중요한 발생원인이다. 1994년 6월 WHO 산하 국제암연구기관(International Agency for Research on Cancer)에서는 *H. pylori*를 사람 위암에 대한 제 1군 발암물질(group 1 carcinogen, 명백한 발암물질)로 발표하였다.<sup>18)</sup> 그 후 이 균과 위암 발생과의 관계에 대해 많은 연구가 진행되었다.

위암환자에서 *H. pylori* 감염률이 높으며 *H. pylori* 감염률이 높은 지역에서 위암 발생률이 높다는 보고로 이 균이 위암 발생과 연관이 있을 것으로 추측하여 왔다.<sup>19~21)</sup> 반면 *H. pylori* 감염률과 위암 발생률은 반드시 일치하지는 않는다는 보고도 있다. 위암은 남자가 여자보다 2배 정도 많으나 *H. pylori* 감염률은 남녀간의 차이가 없으며, *H. pylori* 감염자에서는 십이지장 궤양이 잘 발생

하나 십이지장 궤양에서는 위암이 적다는 것은 *H. pylori* 감염이 위암을 일으킨다는 것에 대해 부정적인 견해를 갖게 하였다.

실제로 *H. pylori*와 위암 발생과의 관련성에 관한 역학조사가 많은 지역과 민족을 대상으로 실시되었다. 그 결과 관련성이 있다는 보고가 주류를 이루고 있으나 일부에서는 반대 결과가 보고되었다. 이는 역학연구는 대조군의 감염률, 감염 연령, 검사방법, 위암의 빈도, 역학연구의 방법에 따라 영향을 받기 때문이다.<sup>22,23)</sup> 역학연구에는 후향적 연구(retrospective study)인 case-control study와 전향적 연구(prospective study)인 cohort study가 있다. 전향적 연구가 신뢰도가 높은 결과를 얻을 수 있으나 시간, 경비, 노력 등이 많이 드는 이유로 후향적인 연구를 많이 하고 있다. 그런데 신뢰도가 높은 결과를 얻으려면, 위암의 종류와 부위, *H. pylori* 균주의 병원성, 감염 연령, 흡연, 식습관, 사회경제적 환경 등을 고려해야 한다. 특히 대조군에서의 감염률이 결과에 많은 영향을 미치고 있음에도 불구하고 많은 역학 연구에서는 이 점이 충분히 고려되지 않았다. Danesh는 비교적 연구가 잘 된 10개의 nested case-control 비교를 한 결과 혈청내 *H. pylori* 항체 양성은 음성에 비해 약 2.5배(95% CI: 1.9~3.4) 위암 발생이 증가한다고 보고하였다.<sup>23)</sup>

한편 혈청을 채취한 시기 즉 언제 감염되었는 가도 중요한데 감염기간이 10년 미만인 경우는 많은 후향적 연구와 비슷하게 위험률이 2배 전후인데 반해 10~14년은 4~5배, 14년 이상은 8~9배 정도 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>22,24)</sup> 따라서 감염기간이 길수록 위암 위험률이 높은 것은 이 군에 오랜 기간 감염되어 있으면 위암 발생은 증가하는데 반하여, 대조군에서는 위축성 위염과 장상피화생의 증가로 감염률이 저하한 것도 한 요인으로 생각된다.

최근 *H. pylori*는 장형과 미만형 위암을 다 일으키는데, 특히 장형 위암의 발생과 밀접한 관계가 있음이 밝혀졌다. 부위에 따른 차이도 보고되었는데, 이 군이 전정부와 체부 즉 원위부 위암을 잘 일으키고 기저부와 분문부 즉 근위부 위암은 도리어 약간 감소시킨다는 보고가 있다.

(2) 동물실험 근거: 많은 역학연구에서 *H. pylori*

감염과 위암 발생 사이에 유의한 연관관계가 인정되어 발암물질로 결정되었으나 극히 최근까지도 이를 뒷받침할 만한 실험 동물모델이 없어 발암물질이라고 결정된 것이 성급한 것이 아니냐는 부정적인 견해를 갖고 있는 사람도 적지 않았다. 그런데 최근 *H. pylori* 감염이 위암 발생과 관련이 있다는 동물실험 결과가 발표되어 이제는 이 군이 발암물질이라는 것에 이의를 제기하기 어려워졌다.<sup>25,26)</sup>

*H. pylori*가 위암 발생과 관련이 있다는 것이 1997년 Iish등에 의해 보고되었다.<sup>27)</sup> 그들은 쥐에 25주간 MNNG를 투여한 뒤 ammonium acetate와 Na-hypochlorite를 투여하니 MNNG 단독투여보다 위암 발생이 증가하였음을 관찰하였다. 그런데 *H. pylori*에 감염되면 암모니아와 hypochlorite가 생산되기 때문에 *H. pylori*를 위암의 보조 발암인자(co-carcinogen)라 하였다. 실제로 암모니아와 hypochlorite가 반응하면 monochloramine이라는 활성 산소가 발생되어 발암을 촉진한다.

Tatematsu등은 Mongolian gerbil에 *H. pylori*를 감염시키고 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) 또는 MNNG를 투여하니 위선암이 발생하였고 대조군에서는 위암이 발생하지 않았다고 보고하였다.<sup>28,29)</sup> 이 결과도 *H. pylori*는 위암의 보조인자로 작용할 수 있음을 시사하는 것이다.

1998년 Watanabe등은 *H. pylori* 감염이 위암을 일으킨다는 것을 증명하는 결정적인 결과를 발표하였다.<sup>25)</sup> Mongolian gerbils에 *H. pylori*를 경구 감염시켜 지속적 감염을 유발하니 26주에 심한 만성 활동성 위염, 미란, 궤양과 장상피화생이 발생하였고, 62주에는 37%에서 장형의 위선암이 발생하였다. 한편 대조군에서는 위암 발생이 없었다. 1998년 Honda등도 Mongolian gerbils에 *H. pylori*를 감염시키니 5마리 중 2마리에서 고분화성 위암이 발생하였음을 보고하였는데 대조군에서는 위암 발생이 없었다.<sup>26)</sup> 이는 동물실험 모델에서 *H. pylori* 단독으로 위암을 유발시킨 보고이다.

(3) *H. pylori*가 위암을 일으키는 기전: *H. pylori*가 위암을 일으키는 기전은 크게 2가지로 구분할 수 있다. 첫째는 *H. pylori*가 직접 위암을 유발하는 개시 또는 촉진인자로 작용하여 다른 발암물질의 발암성을 증가시키는 발암보조인자로도 작

용할 수 있다는 것이다. 둘째는 *H. pylori*에 의해 생긴 위점막 염증이 오랜 기간 지속되면 위점막 위축이 생기고 이어 장상피화생과 이형성이 생기는데, 이러한 병변에서는 위암이 발생하기 쉽다는 것이다.

외국의 보고를 보면 *H. pylori*에 감염된 지 30년이 경과하면 약 50%에서 위축성 위염이 발생하고, 약 40%에서 장상피화생이 생기며, 약 8%에서 이형성이 생기고 1%에서 위암이 발생한다.<sup>30)</sup> 즉 *H. pylori*에 감염되면 일생동안 1%의 확률로 위암이 발생한다는 것인데, 우리 나라와 같이 CagA 양성 *H. pylori* 감염률이 높고 다른 발암물질로 인해 위암이 호발하는 지역에서는 이보다 위험률이 약간 더 높을 것으로 사료된다.

위암 발생에는 군주에 따른 차이도 있으리라 추측되는데, CagA 양성인 군주는 심한 염증을 일으키기 때문에 발암성이 높을 것으로 추측된다. 감염연령에 따른 영향도 있는데, 성인이 되어 *H. pylori*에 감염되면 벽세포의 발육이 끝난 상태이기 때문에 위축성 변화는 심하지 않다. 그러나 어린 나이에 감염되면 위축성 변화가 심한 경향이 있다. 그러나 위축성 위염은 *H. pylori* 감염 이외에 체질, 인종, 성별과 같은 유전인자와 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 식사, 흡연, 알코올, 염분 과잉섭취, 비타민 C 결핍과 일부 전신적 질병 등과 같은 환경인자와도 연관이 있다.

만성 *H. pylori* 감염이 위암의 원인이 된다는 것은 이미 충분한 근거가 집적되었다. 현재까지 *H. pylori*에 의한 위암의 발암기전에 대하여 몇가지 가설이 제시되었는데, 점액층의 손상, 비타민 C의 위내 농도 감소, 활성 산소의 생성과 세포교체(epithelial cell turnover)의 증가가 대표적인 것이다.<sup>31~34)</sup>

*H. pylori*에 감염의 조직학적 특징은 중성구와 림프구 같은 면역세포가 침윤하는 것이다.<sup>35,36)</sup> 그런데 *H. pylori*에 대한 면역반응은 감염을 완전히 제거하지 못하고 지속적인 염증반응을 유발하여 도리어 점막손상을 촉진하고 그 결과 일부에서는 암이 발생하는 것이다.

*H. pylori*는 interleukin-8 (IL-8)과 같은 많은 cytokine의 분비를 유도한다.<sup>35)</sup> IL-8은 중성구를 위점막에 모이게 하고 활성화시키는 물질인데, 중

성구가 활성화되면 superoxide와 hydroxyl기와 같은 활성 산소가 생산된다. 이 물질들은 암모니아와 결합하여 monochloramine이라는 강력한 활성 산소를 형성하여 DNA에 손상을 주는 것이다.

정상 위속에는 비타민 C와 같은 항산화물질이 있어 활성 산소를 중화시킨다.<sup>36)</sup> 그러나 *H. pylori*에 감염되면 위점막의 비타민 C는 감소하지 않으나 위액 속의 비타민 C는 현저히 감소한다. 따라서 위액 속의 활성 산소는 증가하고 항산화활성은 감소하여 암이 발생하는 것이다. 이 때 *H. pylori*를 제거하면 위액내 비타민 C의 농도는 정상으로 회복한다.

*H. pylori*에 감염되면 상피세포의 교체도 증가하게 된다.<sup>36)</sup> *H. pylori*에 감염되면 위점막에서 *H. pylori*에 대한 수용체의 발현이 증가하여 *H. pylori*가 위점막에 정착이 많아져 위점막 손상이 심해진다. 또한 *H. pylori* 자체 또는 tumor necrosis factor와 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )와 같은 cytokine에 의해 apoptosis가 증가한다. 한편 면역반응 결과 위점막에 모인 활성화된 T-림프구는 직접 위점막 세포를 살해한다. B-림프구는 항원-항체반응을 통해 위점막 손상을 일으킨다. 그 결과 세포교체가 빨라지는데 이 반응 중 암발생이 촉진되는 것이다.

*H. pylori* 감염시 T-림프구에 의한 손상을 구체적으로 살펴보면 보조 T-림프구는 Th<sub>1</sub> 세포와 Th<sub>2</sub> 세포가 있다.<sup>35~37)</sup> Th<sub>1</sub> 세포는 IFN- $\gamma$  등을 생산하며 주로 항염증작용(proinflammatory action)을 한다. 이에 반해 Th<sub>2</sub> 세포는 염증을 억제하는 역할을 하는데 *H. pylori*에 감염되면 주로 Th<sub>1</sub> 세포가 위점막에 모인다. 이곳에서 생산된 IFN- $\gamma$ 는 조직 적합항원 발현을 증가시키고 중성구에서 IL-8 생산을 촉진하고, T-림프구로 하여금 위점막 세포 살해를 촉진시키고, apoptosis를 일으켜 위점막에 손상을 준다.

*H. pylori*는 노소분해효소를 갖고 있어 암모니아를 생산하기 때문에 *H. pylori* 감염자는 위내 암모니아 농도가 지속적으로 높는데, 암모니아는 발암의 보조인자로 작용할 수 있다.

이상과 같이 위암 발생에는 여러 기전이 관여하고 있으나 *H. pylori*에 감염되면 위축성 위염과 장상피화생이 잘 수반되고, 위액 속의 활성 산소는 증가하는데 비타민 C 농도는 감소하여 DNA의 손

상이 유발되는 것이 가장 주된 원인으로 사료된다.

### 3) 전암병변

위암이 발생하기 쉬운 위점막병변이 있는데 이를 전암병변(premalignant lesion)이라 부른다.<sup>38-40)</sup> 일반적으로 위점막의 위축(atrophy), 장상피화생(intestinal metaplasia)과 용종(polyp)을 위암에 대한 전암병변이라 부른다. 위축성 위염은 위암 위험률을 5~6배 증가시키는데, 부위가 넓을 수록 정도가 심할수록, 위암 발생률이 높아진다.

위암은 고분화형과 저분화형이 있는데, 고분화형 위암은 위축성 위염과 밀접한 관계가 있음이 보고되었다. 만성 위염과 같이 위점막 염증이 오랜기간 지속되면 위점막 위축이 생기고, 더 지속되면 장상피화생이 수반된다. 그런데 이러한 병변에서는 이형성 세포(dysplastic cell)가 잘 생기고 이어서 고분화성 위선암이 자주 발생한다는 것이다. 또한 위축성 위염이나 장상피화생이 많은 지역에서는 위암의 발생이 많다는 것이 보고되고 있어 현재 위축성 위염과 장상피화생을 위암의 전암병변이라고 부른다. 그런데 만성 위염의 70~80%는 *H. pylori*의 감염에 의해 생기는 것이다. 따라서 *H. pylori* 감염이 위암 발생과 관계가 있는 것으로 생각하는 것이다.

위축성 위염 환자에서 위암 발생이 많은 주원인은 세균과 관계가 있는데 정상적인 위속에는 위산이 분비되어 세균이 증식하지 못한다. 그런데 위축성 위염이 생기면 위산분비가 감소하여 위속의 pH가 4.0 이상 지속되면 세균의 지속적인 증식이 가능하게 된다. 위속의 세균은 식품속의 초산염(nitrate)을 아초산염(nitrite)으로 환원시키며 아초산염은 위내의 아민(amine)이나 아마이드(amide)와 결합하여 니트로소 아민이나 니트로소 아마이드라는 강한 발암물질로 변한다. 한편 저산증이 지속되면 위점막이 장점막세포로 재생되기도 하는데 이를 장상피화생이라고 부른다.

과거에는 위축성 위염을 노화현상으로 그리고 장상피화생은 위축성 위염의 합병증이 주된 원인으로 간주하였다. 그러나 최근에는 위축성 위염은 *H. pylori*의 감염으로 위점막의 간세포(stem cells)가 파괴 소실되어 생기는 것이 노화에 의해 생기는 것보다 훨씬 중요하다는 것이 정설로 받아들

여지고 있다.

장상피화생은 성숙한 위점막 세포가 장세포로 변화한 것으로 완전형과 불완전형 또는 타입 I, II, III로 구분한다.<sup>41)</sup> 장상피화생은 만성 염증과 가령에 대한 적응 현상으로 사료되었으나 최근에는 *H. pylori* 감염에 대한 위점막의 방어기전의 일종이라는 견해가 있다. 장상피화생 중 타입 III가 위암 발생과 연관이 깊다는 보고가 있으나 이 점에 대해서는 추후 검토가 필요하다. 장상피화생도 위축성 위염과 비슷하게 *H. pylori* 감염뿐만 아니라 여러 환경인자와 유전인자가 관여하는 것으로 알려져 있다. 즉 위축성 위염이나 장상피화생의 발생에도 환경적 요소가 크게 관여한다는 것으로, 이는 위암이 만성 위염의 최종 단계일 수도 있음을 시사하는 것이다.

그 외 위암이 잘 발생하는 환경으로는 용종(polyp), 위절제수술과 위궤양이 지적되었다. 용종이란 위점막이 이상 증식을 하여 생긴 혹을 말하는데, 큰 용종이나 편평한 무경성 선종(sessile adenoma)은 선암이 발생할 가능성이 높다.

전암병변은 아니나 위암 발생과 관계가 있다고 거론되었던 인자들이 있다. 위절제수술 후 남은 위점막이나 위궤양이 위암 발생과 관계가 있을 것이라는 보고가 있다. 실제로 담즙의 역류가 실험동물에서 위암을 발생시켰다는 보고가 있고, 사람에서도 Billroth II 위절제수술을 받고 10~20년 정도 지나면 위암 발생률이 높다는 보고가 있다. 이는 담즙의 역류와 위내의 N-nitroso 화합물의 증가 때문이라고 추측하였었다. 그러나 상반된 연구 결과가 많아 현재는 부정적인 견해가 지배적이다.

위궤양과 위암과의 관계는 예전부터 논란의 대상이었는데 발암물질인 N-methyl-N-nitrosoguanidine (MNNG)로 유발한 위암의 발생과정을 보면 미란(erosion)이나 위궤양이 먼저 발생하고 그 자리에 암이 발생한다. 그리고 위궤양이 있으면 MNNG와 같은 발암물질에 대한 감수성이 높아져 위암 발생이 증가할 것으로 추측된다. 그러나 궤양을 직접적인 암발생 원인으로 인정하기는 어렵다.

한편 담배, 술, 커피, 가족력, 낮은 사회경제환경 등이 위암 발생과 연관이 있으리라는 보고가 있다. 흡연은 많은 암발생과 관계가 있는데, 위암의 경우는 태우는 개피 수보다 흡연 개시연령이

낮을수록 위암이 증가하는 것으로 미루어 보아 흡연은 주로 개시인자로 작용할 것으로 추측된다. 음주는 위점막에 상처를 주어 암발생에 기여할 것이라는 설이 있었으나, 상부 위에 생기는 암을 제외하고는 음주와 위암 발생간의 상관관계는 증명되지 않았다. 커피는 위암에 대한 발암성이 없는 것으로 생각되나, 술과 커피를 마실 때 흡연을 많이 하는 경향이 있기 때문에 간접적으로 위암 발생을 증가시킬 수는 있을 것이다. 위암의 가족력이 있는 사람은 위암 발생이 약 2배 높아진다고 한다. 그 외 낮은 사회경제상태가 위암의 배경인자라는 보고가 있으나 이것은 사회경제상태가 낮은 사람들은 위에서 언급한 여러 발암원인에 노출이 많기 때문으로 생각된다.

#### 4) 위암의 화학적 예방

(1) 식이인자 조절에 의한 위암 예방: 위점막은 발암물질에 직접 노출되기 때문에 발암물질을 적게 섭취하는 것 이외에 특정 식품 또는 약을 섭취하여 암발생과 암의 침습성을 억제할 수 있을 것으로 생각하였다. 따라서 식품과 식습관이 위암 발생에 미치는 영향이 연구되었는데, 신선한 과일과 야채를 많이 먹고 소금을 적게 먹으면 위암 발생이 적은 것이 보고되었다.<sup>4~8)</sup> 그외 정백하지 않은 곡물(whole grain cereals)이나 마늘, 녹차도 위암을 예방할 가능성이 있는 식품으로 보고되었다.<sup>42)</sup>

따라서 과일과 야채에 풍부히 들어있는 비타민 A, C와 E가 암을 억제시킬 수 있는 물질로 생각되어 위암의 화학적 예방에 대한 연구는 이 비타민들과 그 유도체들을 중심으로 연구가 진행되었다.

비타민 A는 비타민 A1과 A2가 있는데 비타민 A1이 A2보다 작용이 강하기 때문에 일반적으로 비타민 A라 하면 비타민 A1 즉 retinol을 말한다. 비타민 A는 식물속에 들어 있는 carotenoid류 화합물이 인체내에서 가수분해되어 생기는 것이다. carotenoid류 화합물에는  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -carotene과 cryptoxanthin 등이 있는데 이중  $\beta$ -carotene이 가장 작용이 강하다.

Retinol과 carotenoid류 화합물은 *in vitro* 세포배양 시스템과 *in vivo* 발암모델에서 항암작용과 화학적 암예방 효과가 있음이 증명되었다. 그런데

retinol은 섭취 후 혈중농도가 비교적 일정한데 반해  $\beta$ -carotene은 섭취량에 따라 혈중농도가 증가하기 때문에 임상적으로 널리 사용되고 있다.  $\beta$ -carotene은 항산화작용이 있으며, 세포와 세포사이 간극결합 단백질(gap-junction protein)인 connexin 생산을 자극하여 간극결합 소통(gap-junctional communication)을 증가시켜 암 예방작용을 한다.<sup>43)</sup>

비타민 C (ascorbic acid)는 위내에서 N-nitroso 화합물의 생산을 억제하고 아초산염을 제거하는 작용이 있다. 비타민 C는 위내에서 N-nitrosation을 억제하여 발암물질 생산을 감소시키는데, 위축성 위염에서는 위액내 비타민 C 농도가 감소한다.

비타민 E (tocopherol)는  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocopherol과  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocotrienol이 있는데 이중  $\alpha$ -tocopherol이 가장 강한 생물학적 효과를 갖고 있다. 불포화 지방산, 비타민 A와 비타민 D 등의 산화를 막는 강력한 항산화제이다.

위암에 대한 화학적 예방효과는 일반적으로 위축성 위염이나 장상피화생과 같이 고위험 집단이나 일반인을 대상으로  $\beta$ -carotene, 비타민 C, 비타민 E 또는 미네랄 등을 단독 또는 복합으로 수년 이상 장기간 투여하고 위암 발생을 조사하여 판정한 것이다.<sup>10~12,44,45)</sup> Blot등은 1985년부터 40~69세 29,584명을 대상으로 5년간 retinol, 아연, riboflavin, niacin, 비타민 C, molybdenum,  $\beta$ -carotene, 비타민 E와 selenium을 투여하고 암발생을 조사하였는데,  $\beta$ -carotene, 비타민 E와 selenium을 동시에 투여하였던 사람에서만 암위험률이 낮아졌다고 발표하였으며(RR=0.87, 95% CI: 0.64~9.99).<sup>10)</sup> 이는 위암사망률이 21% 감소한 것이 주 요인이라고 하였다(RR=0.79, 95% CI: 0.64~9.99).

그런데 많은 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서는 암을 예방하는 작용이 강력히 시사되었으나 사람에서의 결과는 일치되지 않았다.<sup>11,12,44,45)</sup> 위에서 언급한 바와 같이 암예방 효과가 있었다는 보고가 있으나, 반대로 효과가 없었다는 보고도 많다. 일부에서는 도리어 암이 증가하거나 부작용만 생겼다는 보고도 있다.<sup>46)</sup> 따라서 현재 비타민으로 암을 예방한다는 것에 대해서는 부정적인 견해가 지배적이다. 일부 학자들은 이러한 결과의 차이가 대상자 군의 차이 때문에 생긴 것으로 추측하기도

한다. 다시 말하면 비타민이 부족한 사람에게 투여하면 암예방 효과가 기대되나 부족하지 않은 즉 영양상태가 좋은 사람에게 투여하면 효과가 없다는 것이다.

그런데 야채와 과일을 충분히 먹는 사람에게 위암 발생이 적다는 것은 비교적 일관된 결과이기 때문에 비타민이 암예방에 미치는 효과를 규명하려면 좀 더 장기적이고 체계적인 연구가 필요하다. 최근 야채와 과일을 적게 먹는 개발도상국에서 *H. pylori* 감염률이 높은 경향이 있다는 것이 보고됨에 따라 이 균 감염여부를 고려해서 재평가가 필요하리라 생각된다.

이상을 요약하면 위암에 걸리지 않으려면 부족한 음식, 타서 숯같이 된 단백질이나 지방질, 소금이나 소금에 절인 음식을 피하고, 야채나 과일을 많이 먹는 것이 좋다는 것이다. 그런데 이러한 화학적 예방은 *H. pylori* 감염을 고려하지 않고 평가했기 때문에 신뢰성에 문제가 있다고 생각한다.

(2) *H. pylori* 제균에 의한 위암 예방: 최근 소화기 분야의 최대 관심사는 *H. pylori* 제균으로 위암이 예방될까? 예방된다면 얼마나 예방될까? 언제 제균해야 하나? 암을 잘 유발하는 균주가 있는 것인가? 하는 것이다. 바꾸어 말하면 위암이 예방가능한 병인가? 하는 점이다.

실제로 *H. pylori*는 발암물질이기 때문에 *H. pylori*에 감염되지 않거나 감염되었어도 조기에 제균하면 위암은 상당히 예방될 것이다. 그런데 오랜 기간 감염된 뒤, 다시 말하면 수년 또는 수십년간 감염된 뒤 제균해도 위암이 예방될 것인가? 아직 정답은 모른다. 이는 특정 유전자의 변이가 일어나기 전에 제균해야 위암 예방효과가 있을 것으로 생각되는데 언제 이런 변이가 일어나는지 예측하기 어렵기 때문이다.

Uemura 등은 920명의 *H. pylori* 양성인 사람과 246명의 *H. pylori* 음성인 사람을 평균 7년(5~8.5년) 추적한 결과 *H. pylori* 음성인 사람에서는 위암 발생이 없었으나 *H. pylori* 양성인 사람 중 1.8%에서 위암이 발생하였다고 하여 *H. pylori*를 제균하면 위암 발생이 적을 것을 시사하였다.<sup>47)</sup>

한편 *H. pylori* 제균이 전암병변에 미치는 영향도 관심의 대상이다. 현재까지의 결과를 종합하면 *H. pylori*를 제균해도 위축성 위염이나 장상피화

생은 변화가 없거나 있어도 약간 호전되는 것으로 사료된다. 그러나 제균이 이들 병변의 진행에 미치는 장기적인 결과에 대해서는 아직 분명히 밝혀지지 않고 있다.

*H. pylori* 제균이 문제를 전혀 일으키지 않는다면 제균 대상자를 정하기가 어렵지 않을 것이다. 그런데 *H. pylori* 제균이 부작용을 유발할 가능성도 있다. 위식도역류나 근위부 위암이 대표적인 부작용이다. *H. pylori* 비감염자는 *H. pylori* 감염자에 비해 역류성 식도염이 5% 정도 많다. 따라서 *H. pylori* 제균이 역류성 식도염을 유발 또는 악화시킬 가능성이 있다. 그러나 현재 논란은 있으나 별 영향이 없으리라는 것이 지배적인 견해이다.

한편 CagA 양성 *H. pylori*에 의한 감염은 근위부 위암빈도를 약간 감소시킨다는 보고가 있으나 아직 명확치 않고 기전도 불분명하다.<sup>22,48)</sup> 따라서 이 점에 대해서는 추후 체계적으로 규명되어야 될 중요한 과제이다.

1996년 European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG)에서 제정 공표한 New European Guideline에서는 위암으로 치료를 받은 환자나 가족중 위암이 있는 사람은 *H. pylori* 제균치료를 받을 것을 권하였다. 이는 *H. pylori* 제균으로 위암이 예방될 수 있음을 시사하는 것이다. 한편 대한 *H. pylori* 연구회에서는 1998년 위암예방 목적으로는 *H. pylori* 제균치료는 당분간 하지 말 것을 권고하였다.<sup>49)</sup> 이와 같이 아직까지 *H. pylori* 제균으로 위암이 예방될 것인가?에 대해서는 명확한 답이 없다. 이 점을 규명하고자 현재 세계 여러 나라에서 중재적 연구(intervention trial)가 진행되고 있는데, 위암의 전암병변 또는 위암을 대상으로 한 중재적 연구를 Table 1과 Table 2에 요약하였다.<sup>50)</sup> 몇 년 뒤 이러한 연구의 결과가 나오면 어느 정도 답이 나올 것으로 전망된다.<sup>50)</sup>

## 결 론

암은 다수의 유전자 변이가 축적되면서 여러 단계를 거쳐 발생하는데, 각 단계마다 걸리는 시간은 세포의 종류, 변이된 유전자와 변이내용 등에 따라 차이가 크다. 일반적으로 개시단계는 아



**Table 1.** *H. pylori* intervention studies for precancerous lesions

| Name    | Population           | Age (yr) | Entry                 | Size | Follow-up (yr) | Results due (yr) |
|---------|----------------------|----------|-----------------------|------|----------------|------------------|
| ECP-I   | 7 European countries | 18~70    | intestinal metaplasia | 600  | 3              | 2001             |
| Loiano  | Italy                | all      | general population    | 1500 | 5              | 2003             |
| America | Colombia             | 40~65    | atrophic gastritis    | 700  | 6              | 1998             |
|         | Mexico               | >40      | general population    | 300  | 1              | 1999             |
|         | Venezuela*           | 35>69    | general population    | 2200 | 3              | 1999             |

\*As a result of poor eradication rates in a pilot study in Venezuela, it is currently undecided whether there will be an *H. pylori* eradication in this trial.

**Table 2.** *H. pylori* intervention studies for cancer

| Name   | Population | Age (yr) | Entry                 | Size  | Follow-up (yr) | Results due (yr) |
|--------|------------|----------|-----------------------|-------|----------------|------------------|
| PRISMA | Germany    | 55~65    | intestinal metaplasia | 300   | 3              | 2001             |
| JITHP  | Japan      | 20~59    | population            | 5000  | 8              | 2004             |
| SCISC  | China      | 30~65    | population            | 2400  | 5              | 1999             |
| NCI    | China      | 35~69    | population            | 3400  | 3.5            | 2000             |
| BUPA   | UK         | 35~69    | population            | 56000 | 15             | 2017             |

주 짧은 시간에, 촉진단계와 진행단계는 오랜 기간에 걸쳐 이루어 질 것으로 생각된다. 위암은 이러한 단계를 거치는데 15~20년 정도 또는 그 이상 걸리리라 생각된다. 따라서 위암과 같이 잠복기가 긴 암은 개시단계를 완전히 억제하는 것은 현실적으로 불가능하기 때문에, 촉진단계 또는 진행단계를 억제 또는 지연시켜 암을 예방해야 한다. 이를 위해서는 현재로서는 화학적 예방이 가장 효과적이다.

많은 역학조사에서 신선한 과일이나 야채를 잘 먹지 않고 짜게 먹으면 위암 발생이 많다는 것이 알려지면서 과일이나 야채에 들어 있는 여러 비타민 특히 비타민 A, C, E와 그 유도체들이 위암을 예방할 것으로 주목되었다. 이러한 물질은 여러 실험모델에서 효과가 입증되어 임상적용에 대

한 연구를 하게 되었다. 그러나 결과는 일정치 않아 효과가 있다는 보고도 있고, 효과가 없다는 보고도 있다. 화학적 예방에 대한 효과판정이 어려운 이유는 대상자들간 건강상태와 면역성 등에 차이가 많고 암은 잠복기가 길어 유효성을 정확히 판정하려면 오랜 기간이 필요하기 때문이다. 따라서 비교적 짧은 기간에 판정할 수 있는 중기 대체 최종바이오마커(intermediate surrogate end point biomarker, SEB)를 개발하는 것이 시급한 문제이다.

최근 사람 위암에 대한 group 1 발암물질인 *H. pylori*의 등장은 이전의 화학적 예방에 대한 연구 결과 해석을 어렵게 만들었다. 이 균에 대한 연구는 많은 상부 위장관 질환의 병인론에 대한 개념을 크게 변화시켰다. 위암도 예외는 아니어서 위

암의 대부분은 만성 위염을 배경으로 발생되는데 만성 위염의 70~80%는 *H. pylori*의 감염과 밀접한 관계가 있다는 사실이 분명해졌다. 바꾸어 말하면 위암은 만성 위염의 최종 단계일 수 있다는 개념이 인정받게 된 것이다.

*H. pylori* 제균으로 위암을 얼마나 억제 또는 지연시킬 수 있는가?에 대해서는 중재적 연구결과가 나오는 몇 년 뒤면 어느 정도 윤곽이 밝혀질 것으로 생각된다. 만일 *H. pylori* 제균으로 위암이 예방된다면 대상자 선정도 중요한 문제이다. 전 국민을 상대로 할 수도 있고 고위험인물을 우선 대상으로 할 수도 있다. 전 국민을 상대로 *H. pylori* 제균을 한다는 것은 비용-효과면과 부작용면에서 심각히 고려해야 한다. 따라서 위축성 위염이나 장상피화생과 같은 고위험인물 특히 특정 유전자 변이를 수반한 사람들을 *H. pylori* 제균의 우선 대상으로 하는 것이 타당하다고 생각한다. 현재 *H. pylori*가 위암을 일으킨다는 것은 분명히 밝혀졌지만 *H. pylori* 제균으로 위암이 얼마나 예방될 것인가?에 대해서는 중재적 연구결과가 나오는 몇 년 뒤면 윤곽이 나타나나 명확히 밝혀지려면 훨씬 오랜 기간이 필요할 것이다.

### 참고 문헌

- 1) Hoel DG, Davis DL, Miller AB, Sondik EJ, Swerdlow AJ. Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries. 1969-1986. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 313-320.
- 2) Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27.
- 3) 통계청. 1998년 사망원인통계연보. 문진사, 1999; pp 21-73.
- 4) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 325-357.
- 5) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 427-442.
- 6) La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 393-398.
- 7) Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 41-55.
- 8) Cummings JH, Bingham SA. Fortnightly review, Diet and the prevention of cancer. *BJM* 1998; 317: 1636-1640.
- 9) O'Connor HJ, Habibzadah N, Schorah CJ, Axon ATR, Riley SE, Garner RC. Effect of increased intake of vitamin C on the mutagenic activity of gastric juice and intragastric concentrations of ascorbic acid. *Carcinogenesis* 1985; 6(11): 1675-1676.
- 10) Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang G-Q, Yang CS, Zheng S-f, Gail M, Li G-Y, Yu Y, Liu B-q, Tangrea J, Sun Y-H, Liu F, Fraumeni JF, Zhang Y-H, Li B. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-1491.
- 11) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
- 12) Riboll E. Nutrition and cancer of the respiratory and digestive tract: results from observational and chemoprevention studies. *Euro J Cancer Prev* 1996; (Suppl 2): 9-17.
- 13) Butterworth BE, Popp JA, Conolly RB, Goldsworthy TL. Chemically induced cell proliferation in carcinogenesis. In: Vainio H, Magee P, McGregor D and McMichael AJ (eds.) *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification*. IARC Scientific Publication 1992; 116: 279-305.
- 14) Correa P, Shiao Y-H. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res (Suppl)* 1994; 54: 1941s-1943s.
- 15) Hiyama E, Yokoyama T, Tatsumoto N, Hiyama K, Imamura Y, Murakami Y, Kodama T, Piatyszek MA, Shay JW, Matsuura Y. Telomerase activity in gastric cancer. *Cancer Res* 1994; 55: 3258-3262.
- 16) Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, Ranzani GN, Chiaravalli A, Capella C. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(Suppl 1): S8-S22.
- 17) Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 263-272.
- 18) IARC Working Group. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, IARC Publications. Geneva, 1994; pp 177-241.
- 19) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N*

- Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
- 20) Nomura A, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-1305.
  - 21) Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-1305.
  - 22) Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 1): 3-11.
  - 23) Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systemic review of the epidemiologic studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851-856.
  - 24) Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994; 343: 243-244.
  - 25) Watannabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648.
  - 26) Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58: 4255-4259.
  - 27) Iish H, Tatsuta M, Baba M, Mikuni T, Yamamoto R, Iseki K, Yano H, Uehara H, Nakaizumi A. Enhancement by monochloramine of the development of gastric cancers in rats: a possible mechanism of *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 1997; 32: 435-441.
  - 28) Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, Yoshikawa A, Fukami H, Kaminishi M, Oohara T, Sugiyama A, Ikeno T. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N-nitrosoguanidine in drinking water. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 97-104.
  - 29) Shimizu N, Inada K-I, Nakanishi H, Tsukamoto T, Ikehara Y, Kaminishi M, Kuramoto S, Sugiyama, Katsuyama T, Tatematsu M. *Helicobacter pylori* infection enhances glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils treated with chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 1999; 20: 669-676.
  - 30) Kuipers EJ. Review article: Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(Suppl 1): 25-36.
  - 31) Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, McColl KE. *Helicobacter pylori* and its eradication in gastric juice ascorbic acid. *Gut* 1994; 35: 317-322.
  - 32) Davies GR, Rampton DS. *Helicobacter pylori*, free radicals and gastrooduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1-10.
  - 33) Alam K, Arlow FL, Ma CK, Schubert TT. Decrease in ornithine decarboxylase activity after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 888-893.
  - 34) Rugge M, Cassaro M, Leandro G, Baffa R, Avellini C, Bufo P, Stracca V, Battaglia G, Fabiano A, Guerini A, Dimario F. *Helicobacter pylori* in promotion of gastric carcinomogenesis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 950-955.
  - 35) Crabtree JE. Role of cytokines in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced mucosal damage. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 46S-55S.
  - 36) Ernst P. Review article: the role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 1): 13-18.
  - 37) Mohammadi M, Czinn S, Redine R, Nedrud J. *Helicobacter* specific cell mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1998; 156: 4729-4738.
  - 38) Asaka M, Kudo M, Kato M, Sugiyama T, Takeda H. Review article: long-term *Helicobacter pylori* infection - from gastritis to gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(Suppl 1): 9-15.
  - 39) Kuipers EJ. Review article: Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(Suppl 1): 25-36.
  - 40) Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, Kameya A, Kano T, Ikari A. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1137-1142.
  - 41) Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, Teuchmann S, Benz M, Prijon T. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-329.
  - 42) Jacobs DR, Marquart L, Slavin J, Kushi LH. Whole-grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 1998; 30: 85-96.
  - 43) Wolf G. Retinoids and carotenoids as inhibitors of carcinogenesis and inducers of cell-cell communication. *Nutr Rev* 1992; 50: 270-274.
  - 44) Nomura AMY, Stemmermann GN, Heilbrun LK, Salkeld RM, Vuilcumier JP. Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1985; 45: 2369-2372.
  - 45) Chyou PH, Nomura AMY, Hankin JH, Stemmermann

- GN. A case-control study of diet and stomach cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7501-7504.
- 46) Kato I, Tominaga S, Matsumoto K. A prospective study of stomach cancer among a rural Japanese population: a 6-year survey. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 68-75.
- 47) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Masuda H, Yamaguchi S, Mishiba H, Taniyama K, Sasaki N, Sumii K, Haruma K, Yoshihara M, Kajiyama G. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer - long term endoscopic follow up study. *Dig Dis Week*. G2291, A522 AGA Abstracts, 1999.
- 48) Chow W-H, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Peres-Peres GI, Schoenberg JB, Stanford JL, Rotterdam H, Wost AB, Fraumeni JF. An inverse relation between *cag A*<sup>+</sup> strains of *H. pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardiac adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588-590.
- 49) 대한 *Helicobacter pylori* 연구회, 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. *대한소화기학회지* 1998; 32(3): 290-297.
- 50) Forman D. Lessons from ongoing intervention studies. In: eds, by R.H. Hurt, G.N.J. Tytget *Helicobacter pylori* - Basic Mechanisms to clinical cure 1998. pp 354-361 Great Britain, Kluwer Academic Publishers, 1998.
-