

## *Helicobacter pylori*와 위암

울산대학교 의과대학 내과학교실

홍 원 선

### *Helicobacter pylori* and Gastric 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 cause of cancer death in Korea and is the second most common cause in the world. Gastric carcinogenesis is closely associated with environmental factors in 70~80% of gastric cancer and hereditary factors in the remaining 20~30%. Environmental carcinogens such as high intake of salt, N-nitroso compounds and heterocyclic amines and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection are proven to be responsible for the development of gastric cancer, while many vegetables and fruits have the significant protective effect on gastric carcinogenesis. There are two hypotheses on the gastric carcinogenesis, multi-step gene mutation hypothesis and aneuploidy-cancer hypothesis. The multi-step hypothesis is more popular type, in which cancer develops as a result of accumulation of gene mutations, usually involving in 4~7 genes. In aneuploidy-cancer hypothesis, an unbalanced set of chromosomes produces the carcinogenesis process. Gastric cancer has been divided histologically into two types, intestinal type and diffuse type. Intestinal type cancer usually initiates from gastric atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia in sequence through the gastritis-cancer pathway, while diffuse type cancer develops directly from gastritis without intervening pathologies by aneuploidy-cancer pathway. There is considerable convincing evidence that both histological types are strongly associated with *H. pylori* infection. *H. pylori*, is now classified as group 1 carcinogen for human gastric cancer, because epidemiological and animal studies have demonstrated a significant link between gastric cancer and *H. pylori* infection. The inflammation caused by *H. pylori* is mediated by a variety of inflammatory cells infiltrated in gastric mucosa and cytokines. In susceptible persons, the inflammation leads to atrophy, intestinal metaplasia and finally gastric cancer. Previous studies have demonstrated that *H. pylori* infection leads to approximately 2-fold risk for gastric cancer in persons infected for less than 10 years. In persons infected for 10~14 years and more

than 15 years, the infection increases in the risk four to five times- and eight to nine times-fold, respectively. Several mechanisms of gastric carcinogenesis by *H. pylori* infection have been reported; increased cell turnover due to persistent inflammation, increased reactive oxygen metabolites, increased apoptosis, increased microsatellite DNA instability (MSI), increased telomerase activity, increased certain cytokines, such as interleukin-8 (IL-8), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), cyclooxygenase-2 (COX-2), decreased ascorbic acid in gastric juice, decreased transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signalling, hypochlorhydria, increased bile reflux and damaged gastric mucus, etc. Although the exact pathogenesis of gastric carcinogenesis is nor clear, it appears to be strongly associated with persistent, severe and extensive inflammation of gastric mucosa. In addition, a lot of evidences have been accumulated so far that the eradication reduces the overall risk for gastric cancer, suggesting that *H. pylori* is the single most important risk factor for gastric cancer. This article addresses the predisposing factors and underlying mechanisms for gastric cancer, with a special emphasis on the effect of *H. pylori* on the gastric carcinogenesis.

**Key Words:** Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, Carcinogenesis

## 서 론

위암은 위에 발생하는 악성 종양으로, 위점막(mucosa)에서 발생하는 선암(adenocarcinoma)과 점막 번연부 B-세포 림프종(Marginal zone of B-cell lymphoma of MALT, MALT 림프종) 그리고 점막 밑층(submucosa)에서 발생하는 간질성 종양, 악성 림프종 등이 있다. 그런데 위암의 95% 정도는 위점막에서 발생하는 선암이기 때문에 일반적으로 위암이라 하면 통상 위선암을 의미하며, 본문에서도 위암은 위선암만을 의미하는 용어로 사용하였다.

위암 발생률은 전세계적으로 볼 때 지난 수십 년에 걸쳐 서서히 감소하였으나 아직도 두 번째로 많이 발생하는 암으로 연간 약 1백만 명이 위암으로 사망하고 있다.<sup>1,2)</sup> 이는 전체 암 사망의 약 10%에 해당되는 것이다. 위암의 빈도는 나라에 따라 차이가 있는데, 극동 아시아에 가장 흔하게 발생하며 서유럽에 가장 적게 발생한다. 위암은 일본을 제외하고는 사회 경제적 수준이 낮은 나라에 많이 발생하며, 한 나라에서도 경제적 사회 수준이 낮은 사람에게 많이 발생하는 경향이 있다.<sup>3)</sup>

우리나라에서는 위암은 암사망 중 제일 많은 원인으로 매년 14,000명 정도의 환자가 발생하고 이 중 약 7,500명이 위암으로 사망한다.<sup>4,5)</sup> 위암은 남자가 여자보다 2배 정도 많이 발생하고, 40대 이후 급격히 증가하기 시작하여 60세 이후에 가장 많이 발생한다. 2002년 우리나라 사망원인 통계에 따르면 위암 사망률은 인구 10만명 당 24명(남자 31명, 여자 17명)이었다. 이러한 역학 통계를 근거로 우리나라 사람이 일생간 위암으로 사망할 확률을 계산하면 남자는 100명 중 7~8명, 여자는 3명이다. 우리나라에서도 위암사망률은 지난 10여년간 서서히 감소하는 추세이나 노인인구의 증가로 위암 발생환자 수는 도리어 증가하였다.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 1983년 오스트레일리아의 Marshall과 Warren에 의해 위전정부에서 분리 배양된 나선형의 그람 음성균이다.<sup>6)</sup> 이 균의 발견으로 급성 위염, 만성 위염, 위궤양, 십이지장궤양 등 많은 상부 위장관 질환의 병인론은 획기적으로 바뀌게 되었다. 즉 대부분의 위질환의 발생에 위산만 중요한 것이 아니라 *H. pylori*도 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 것이다.

한편 1994년 WHO 산하 국제암연구기관(Interna-

tional Agency for Research on Cancer)에서는 *H. pylori*를 사람 위암에 대한 제1군 발암물질(group 1 carcinogen, 명백한 발암물질)로 발표하였다.<sup>7)</sup> 그 후 이 균과 위암과의 관계가 체계적이고 광범위하게 연구되었다. 그 결과 위선암뿐만 아니라 위점막 MALT 림프종의 발생과도 밀접한 관련이 있음이 보고되었으나, 본문에서는 위선암과 *H. pylori*와의 대하여만 기술한다.

## 본 론

### 1) 위암의 발생의 특징

위암은 조직학적으로는 비슷해도 발생기전은 다양한데 이 기전을 잘 이해하려면 다음의 개념을 이해하는 것이 중요하다. 첫째, 위암은 발생부위에 따라 원위부 위암(distal cancer, non-cardiac cancer)과 근위부 위암(proximal cancer, cardiac cancer)으로 구분한다. 원위부 위암은 *H. pylori*와 관계가 깊고 근위부 위암은 *H. pylori*와 무관하다.<sup>8)</sup> 그런데 근위부 위암은 음주와 관계가 있다는 보고가 있다. 따라서 이 두 가지종류는 조직학적으로는 비슷하게 보여도 병인론은 다르다.

둘째, 암은 4~7개 정도의 유전자 변이가 축적되어 생긴다는 설(gene mutation hypothesis, multi-step hypothesis)이 있는데, 노인에게 발생률이 높은 암에서 일반적으로 널리 인정받고 있는 가설이다. 다른 가설로는 한 번의 유전자 변이로 암이 생긴다는 것(aneuploidy-cancer hypothesis)으로 이 설도 충분한 근거가 있다. 암유전자(oncogene)와 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)에 변이가 일어나면 세포의 성질이 변하고 계속 증식하여 암세포로 형질변화(transformation)가 일어나는 것이다.

셋째, 위암은 정상 위점막에서는 발생이 드물고, 만성 위염에서 잘 발생된다. 즉 위암이 발생하기 쉬운 위점막병변이 있는데 이를 전암병변(preneoplastic lesion)이라 부른다.<sup>9~11)</sup>

위암의 전암병변으로는 만성 위축성 위염(chronic atrophic gastritis)과 장상피화생(intestinal metaplasia)이 있다. 위축성 위염은 위암 위험률을 5~6배 증가시키는데, 위축이 심하고 수록 정도가 심할수록 위암 발생률이 높아진다. 그리고 만성 위염의

70~80%는 *H. pylori*의 감염에 의해 발생하는 것이고, 장상피화생의 거의 대부분은 만성 위염에서 발생하는 것이다.<sup>9~11)</sup> 따라서 *H. pylori* 감염이 위암발생과 관계가 있는 것이다.

넷째, 위암은 위 고유선(lamina propria)에서 발생하는 미분화형인 미만형(diffuse type)과 장상피화생에서 발생하는 분화형인 장형(intestinal type)이 있는데, 발암기전이 서로 다르다. 장형은 미만형보다 약간 많은데, 장형 위암은 염증이 오래 지속된 곳에서 잘 생기므로 노인에게 많이 생긴다. 즉 만성 표재성 위염이 만성 위축성 위염을 거쳐 장상피화생과 이형성(dysplasia)을 경유하여 발생하는데, 이를 위염-위암 경로(gastritis-cancer pathway)라 한다.<sup>9~12)</sup>

미만형은 염증의 경계부에 잘 생기는데 근거는 충분하지 않지만 위염에서 중간 병변을 거치지 않고 위암이 발생하는 것으로 추정하고 있다.<sup>13)</sup> 따라서 이 경우는 위염의 치료 자체가 위암예방이 되는 것이다. 결론적으로 이 두형 모두 *H. pylori*와 관계가 있는데 *H. pylori* 제균에 의한 예방 효과 예측에는 차이가 있다.

### 2) 발암화학물질에 의한 위암발생

위암의 70~80%는 발암물질이, 20~30%는 유전적 요인이 발암의 중요한 요인이다.<sup>14)</sup> 위암을 일으키는 발암물질은 식품 속의 발암화학물질과 *H. pylori*라는 균이 대표적인 것이다.

위암을 일으키는 대표적인 발암화학물질로는 식염(salt), 니트로소 아마이드(nitrosoamide), 니트로소 아민(nitrosoamine)과 이종환식 아민(heterocyclic amine)이다.<sup>14,15)</sup> 고농도의 식염은 위점막을 자극하고 위점막의 오르니틴 탈카르복실 효소(ornithine decarboxylase)를 활성화시켜 위염과 위암발생을 촉진한다.<sup>16)</sup> 특히 짜게 먹는 사람이 저산증(hypochlorhydria)이 있으면 전위염(pangastritis)이나 저부 위염(corpus predominant gastritis)이 생기기 쉽다.<sup>17)</sup> 그런데 *H. pylori*에 감염된 뒤 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )의 생산이 많은 유전자 다형성(genetic polymorphism)을 갖고 있는 사람은 위축과 장상피화생을 자주 수반하며 그 결과 위암발생도 증가한다.<sup>18)</sup> 이 때 제균을 하면 저산증이 교정되기도 한다.

니트로소 아마이드나 니트로소아민과 같은 N-nitroso 화합물은 단백질이 세균에 의해 부패될 때 만들어진다. 그런데 위축성 위염이 심하여 위 산분비가 현저히 저하하면 위속에서 세균이 과다 증식하게 되는데, 이 때 증식한 세균이 타액 또는 식품 속의 질산염(nitrate)을 아질산염(nitrite)으로 변화시킨다. 그리고 아질산염은 위내의 아민(amine)이나 아마이드(amide)와 결합하여 니트로소 아민이나 니트로소 아마이드와 간은 강력한 발암 물질인 N-nitroso 화합물을 만든다. 이 발암물질은 여러 종류의 암을 유발할 수 있는 강력한 발암물질이다. 이 발암물질은 NO농도가 높거나 비타민 C (ascorbic acid) 농도가 적을 때 많이 만들어지는데, 식품 속에 함유되어 있는 경우도 있고 위속에서 생산될 수도 있다. 단백질이나 지방질이 타서 숯같이 검게 된 부분에는 각종 이종환식 아민이 다량 포함되어 있는데 이러한 아민의 상당수는 강력한 발암물질이다. 이 발암물질은 고기를 훈제할 때도 자주 만들어진다.

그 외 발암화학물질은 아니나 과음을 상습적으로 하거나, 담즙역류(bile reflux)가 있거나, 자가면역성 위염(autoimmune gastritis)이 있거나, *H. pylori*에 감염되어 있으면 위암발생이 증가한다. 위속으로 장기간 담즙의 역류가 지속되어 위속에 담즙 농도가 높아지면 장상피화생이 잘 생기는데, 특히 *H. pylori*에 감염되어 있으면 심해진다.<sup>19)</sup> 자가면역성 위염에서도 위축성 위염과 장상피화생이 자주 수반되어 위암 발생 많다.

### 3) 위암발생의 유전적 요인

위암의 20~30%는 유전적 요인이 위암발생에 중요한 역할을 한다. 실제로 위암발생에 인종적 차이가 있는 점, 위암이 다발하는 가족이 있는 점과 유전적 소질이 관여하는 질병인 악성빈혈과 저감마글로불린증 등에서 위암발생률이 높다는 것은 유전적 요인이 위암발생에 관여한다는 것을 의미한다. 그 외 위암은 남자가 여자보다 많이 발생하나 경화성 위암은 젊은 여자에서 많이 발생하는 점과 혈액형 A형에서 미만성 위암이 약 7배 정도 잘 생긴다는 점도 유전적 요인이 관여한다는 것을 시사하는 소견이다.

*H. pylori*에 의한 위축성 위염과 장상피화생 그

리고 위암의 발생에도 유전적 요인이 크게 관여한다. 현재까지 보고된 것을 종합하면 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) type II 수용체, IL-1 $\beta$ , myeloperoxidase와 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )에 대한 특정 유전자에 다형성이 있으면 이들 질병의 발생이 많아지는 것이다.<sup>20,21)</sup>

### 4) 위암의 발암기전

위암은 다양한 기전에 의해 발생하는데, 대표적인 발암기전에 대해 언급한다. 위암은 위점막 세포가 암세포로 형질전환되어 증식하는 것으로 분자생물학적 입장에서 보면 유전자의 변이로 인하여 발생하는 것이다. 따라서 암은 유전자 변이가 축적되어 발생한 병이다. 수많은 유전자 중 암유전자가 증가(up-regulation)하고 암억제유전자가 억제(down-regulation)되면 암이 발생하는 것인데, 이러한 유전자는 현재 100여개가 있음이 알려졌다.

위암 발암과정에서의 유전자 변이는 암발생 초기에는 소위성 DNA 불안정성(microsatellite DNA instability, MSI)과 같은 유전자 불안정성(genetic instability), 종양억제 유전자의 불활성화와 telomerase의 활성화가 자주 나타나는 경향이 있다.<sup>22,23)</sup> MSI는 위암의 7~50%에서 검출된다. 위암발생에 관여하는 종양억제유전자로는 *p53*, *APC*, *DCC*, *hMSH*, *hMLH*와 *nm23*이 보고되었다. 이 중 *p53* 변이가 대표적인 것인데 위암의 약 50%에서 검출된다. Telomerase는 노화가 진행되면서 서서히 소실되는데, 이 효소가 활성화되면 telomere가 다시 길어져 세포는 계속 재생을 할 수 있게 된다.<sup>22)</sup> 그런데 이 과정에서 세포의 노화과정에 장애가 생기고 유전자 불안정성이 생기어 세포는 불멸의 능력을 획득하게 되고 결국 암으로 진행된다.

발암과정이 진행되면 세포 속의 암유전자가 활성화되고 성장인자와 cytokine 등이 활성화된다. 이러한 유전자에는 *c-met*, *K-ras*, *K-sam*, *c-erb-2*와 *bcl-2* 등이 있다. 발암과정이 더 진행되어 전이단계가 되면 E-cadherin, b-catenin과 CD44와 같은 cell adhesion molecules가 발현되어 역할을 한다.

Lauren은 위암을 장형과 미만형으로 구분하였다. 이 두 종류의 위암에 공통적인 유전자 변이는 *MET*, *p53*, CD44, telomerase 유전자의 변이이다.<sup>16,24,25)</sup> 미만형 위암에 주로 발생하는 변이는

cadherin, catenin과 *KSAM* 유전자이고, 장형 위암에는 *KRAS*, *ERBB2*, *BCL2*, *DCC* 유전자의 변이가 많이 발생한다. 이상 언급한 바와 같이 위암은 유전자 변이에 의해 발생하는 것은 분명하나 한가지 유전자 이상이 아니라 여러 유전자의 변이가 축적되어 발생한다. 그런데 위암세포가 탄생하면 몸속의 항종양 면역기구가 공격을 한다. 따라서 이 공격을 피해 증식할 수 있는 암세포가 생겨 증식을 하면 위암환자가 되는 것이다.

위암의 발암과정에는 위에서 언급한 유전자들의 변이 이외에도 여러 인자가 관여하는데, 대표적인 것만 언급한다. 위암은 위점막 세포의 증식이 지속적으로 증가되어 있으면 잘 생긴다. 이는 세포분열의 지속적 증가는 발암성 유전자 변이를 증가시키기 때문이다.

활성산소는 유전자에 손상과 돌연변이를 일으켜 암발생을 증가시키는데, 위고유선에 중성구가 침윤하면 호중성백혈구에서 활성산소가 만들어진다. 위점막에 중성구와 같은 염증세포의 침윤의 가장 흔한 원인은 *H. pylori*에 의한 감염이다. 이때 비타민 C 또는 비타민 E 같은 항산화물질을 투여하면 활성산소를 제거할 수 있다.<sup>26-28</sup> 한편 비타민 C는 아질산염이 nitrosamine과 같은 N-nitroso 화합물로 변화하는 것을 억제한다.

대부분의 위암환자는 저산증을 갖고 있는데, 저산증의 대부분은 위축성 위염과, 일부에서는 전위염과 관계가 있다. 위축성 위염의 가장 흔한 원인은 *H. pylori* 감염인데, CagA 양성 *H. pylori*에 감염되거나 고농도의 식염을 섭취하면 잘 생기고 심해진다. 저산증이 되면 위속에 세균이 과다 증식하여 질산염에서 아질산염의 생산이 많아지고 결과적으로 N-nitroso 화합물의 생산이 많아진다. 실제로 위산분비가 많은 전정부 위염이나 십이지장궤양 환자에서는 위암 발생률이 낮다. 주원인은 위산이 위점막에서 *H. pylori*의 콜로니 형성을 억제하기 때문이다.

위축성 위염이 평균 14년 정도 지나면 장상피화생이 발생하는데, 장상피화생은 완전형(타입 I)과 불완전형(타입 IIa, IIb)으로 구분하는데 이것을 타입 I, II, III로 부르기도 한다.<sup>29</sup> 장상피화생은 과거에는 노화에 수반되는 현상으로만 생각했던 적이 있었지만 최근에는 *H. pylori* 감염에 대한 위

점막의 방어기전의 일종이라는 견해가 크게 부각되었다. 장상피화생 중 타입 IIb 즉 타입 III가 위암발생과 연관이 깊다. 장상피화생의 발생에도 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 수 있음을 시사하는 소견이다.

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

Apoptosis는 세포 내 프로그램에 의해 조절되는데, 세포의 생리적 죽음이나 손상받은 세포를 제거하는 생리기능이다.<sup>30,31</sup> 그런데 이 조절기능에 장애가 생기면 암이 발생한다. Apoptosis는 Bcl-2 family, adaptor protein (Apar 1), Fas-FasL 시스템과 caspase family 등에 의해 조절된다.<sup>32</sup> 5-lipoxygenase를 억제해도 caspase 3이 활성화되어 apoptosis가 증가한다.

그 외 수복유전자(repair enzyme)의 이상이나 cyclooxygenase-2 (COX-2)의 과발현도 위암발생과 관계가 있다.<sup>33</sup> 실제로 장상피화생과 위암 조직에서 COX-2의 과발현이 자주 관찰되며, NSAIDs 또는 COX-2 억제제를 장기간 사용하는 사람은 위암발생률이 50% 정도 감소한다고 한다. 이는 COX-2 억제제가 위암세포의 증식을 억제하고 apoptosis를 촉진하기 때문이다.

그 외 위절제수술을 받은 것과 낮은 사회경제상태가 위암의 배경인자라는 보고가 있다. 그러나 위절제수술 후 위암의 발생률은 높지 않고 *H. pylori*와 같은 위험인자를 고려하지 않은 연구결과이기 때문에 신뢰성이 낮다. 한편 사회경제상태가 낮은 사람들은 위에서 언급한 여러 발암원인에 노출이 많기 때문으로 생각된다. 이상 언급한 바와 같이 위암은 조직학적으로는 비슷해도 매우 다양한 기전에 의해 발생된다.

### 5) *H. pylori*에 의한 위암발생

1994년 6월 *H. pylori*가 사람 위암에 대한 제 1

균 발암물질로 분류된 직후 역학적으로만 근거가 증명되었을 뿐 실험적 근거가 없다고 하여 발암 물질이라는 것을 부정하는 사람도 적지 않았다. 그런데 최근 동물모델에서 *H. pylori* 감염으로 위암을 일으킴에 따라 이제는 *H. pylori*가 위암을 일으킨다는 것은 부인할 수 없게 되었다.

1999년 대한 *H. pylori*연구회의 발표에 따르면 우리나라 정상인에서 *H. pylori* 감염률은 10세에 10% 전후, 10~15세에는 25~30%, 15~20세에는 45%, 21~30세에는 60%, 31세 이후에는 70~80%이다.<sup>34)</sup> 세계적으로는 인구의 약 50%가 감염되어 있으며, 어린 나이에 감염되는 경우가 많다. 한번 이 균은 감염되면 제균치료를 받지 않는 한 대개 일생간 지속되는 경향이 있다. 물론 위축성 위염이 심해지면 이 균은 사멸하기도 한다.

*H. pylori*에 의한 위점막의 직접적 손상과 백혈구, 림프구와 대식구의 침윤과 각종 항염증 또는 항염증 cytokine을 유도하여 감염자 거의 전원에서 궁극적으로는 만성 위염을 일으키고, 유전적으로 대응력이 약한 상당수에서는 위축과 장상피화생을 수반한다.<sup>35)</sup> 즉 균주의 병원성도 중요하지만 숙주의 반응 즉 유전적 요인이 위염증의 정도와 범위를 결정하는 더 중요한 요인이다.

(1) *H. pylori*에 의한 위암발생의 역학적 근거: 위암환자에서 *H. pylori* 감염률이 높으며 *H. pylori* 감염률이 높은 지역에서 위암발생률이 높다는 보고에서 *H. pylori*와 위암발생과 연관이 있을 것으로 추측하여 왔다.<sup>36~38)</sup> 그러나 *H. pylori* 감염률과 위암발생률은 반드시 일치하지는 않는다는 보고도 있다. 위암은 남자가 여자보다 2배 정도 많으나 *H. pylori* 감염률은 남녀간의 차이가 없으며, *H. pylori* 감염자에서는 십이지장궤양이 잘 발생하나 십이지장궤양에서는 위암발생이 적다는 것은 *H. pylori* 감염과 위암과의 관계를 부정하는 소견으로 생각되기도 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.<sup>39,40)</sup> 이는 역학연구의 결과는 대조군의 감염률, 감염 연령, 군검사 방법, 위암의 빈도, 역학연구의 방법에 따라 영향을 받기 때문이다.

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 후향적 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 위암이 진행되면서 *H. pylori*가 음성화 되는 경향과 대조군에서의 감염률이 결과에 큰 영향을 미치고 있음에도 불구하고 많은 역학 연구에서는 이 점을 충분히 고려하지 않았다.

Danesh<sup>40)</sup>는 비교적 연구가 잘 된 10개의 nested case-control 연구를 비교한 결과 혈청 내 *H. pylori* 항체 양성은 음성에 비해 약 2.5배(95% CI: 1.9~3.4) 위암발생이 증가한다고 보고하였다. 그런데 혈청을 채취한 시기 즉 언제 감염되었는지도 중요하다. 따라서 감염기간과 위암의 위험률을 분석하였는데, 감염기간이 10년 미만인 경우는 많은 후향적 연구와 비슷하게 위험률이 2배 전후인데 반해 10~14년은 4~5배, 14년 이상은 8~9배 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>39~41)</sup> 한편 장 등<sup>42)</sup>은 우리나라 사람에서의 *H. pylori* 감염에 대한 위암의 위험률은 OR이 1.80 (95% CI: 1.10~3.00;  $p < 0.05$ )으로 보고하였다.

최근 *H. pylori*는 장형과 미만형 위암을 다 일으키는데, 특히 장형 위암의 발생과 밀접한 관계가 있음이 밝혀졌다. 부위에 따른 차이도 보고되었는데, 이 균이 전정부와 체부 즉 원위부 위암을 잘 일으키고 저부와 분문부 즉 근위부 위암은 도리어 약간 감소시킨다는 보고가 있다. 그런데 근위부 위암과 *H. pylori*와의 관계는 아직 증명되지 않았다.

(2) *H. pylori*에 의한 위암발생 동물실험 근거: 많은 역학연구에서 *H. pylori* 감염과 위암발생 사이에 유의한 상관관계가 인정되어 발암물질로 결정되었으나 그 당시에는 이를 뒷받침할만한 실험 동물모델이 없어 발암물질이라고 결정한 것이 성급하다는 부정적 견해를 갖고 있는 사람이 적지 않았다. 그런데 최근 *H. pylori*에 대한 동물모델이 Ferret, Mongolian gerbil, 마우스와 랫드에서 개발되었고, 이 모델에서 *H. pylori* 감염이 위암발생과

관련이 있음이 증명되어 이제는 이 균이 발암물질이라는 것에 이의를 제기하기 어려워졌다.<sup>43~45)</sup>

*H. pylori*가 위암발생과 관련이 있다는 것은 1997년 Iish 등<sup>46)</sup>에 의해 보고되었다. 그들은 랫트에 25주간 MNNG를 투여한 뒤 ammonium acetate와 Na-hypochlorite를 투여하니 MNNG 단독투여 때보다 위암발생이 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. Tatematsu 등<sup>47)</sup>과 Shimizu 등<sup>48)</sup>은 Mongolian gerbil에 *H. pylori*를 감염시키고 N-methyl-N-nitrosourea (MNU) 또는 MNNG를 투여하니 위선암이 발생하였는데, 대조군에서는 위암이 발생하지 않았다고 보고하였다. 이 결과도 *H. pylori*는 위암의 보조인자로 작용할 수 있음을 시사하는 소견이다.

1998년 Watanabe 등<sup>44)</sup>은 *H. pylori* 감염이 위암을 일으킨다는 것을 증명하는 결정적인 결과를 발표하였다. 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 위암발생이 없었다. 1998년 Honda 등<sup>45)</sup>도 Mongolian gerbil에 *H. pylori*를 감염시키니 다섯 마리 중 두 마리에서 고분화성 위암이 발생하였음을 보고하였는데 대조군에서는 위암발생이 없었다. 이는 동물실험 모델에서 *H. pylori* 단독으로 위암을 유발시킨 보고이다. 그런데 Mongolian gerbil은 발암물질에 대한 감수성이 높아 적은 양의 발암물질에 의해 쉽게 암이 생기는 경향이 있으며, Mongolian gerbil의 위암에 대한 조직학적 진단기준이 사람의 위암과 약간 달라 이의를 제기하는 사람들이 있으나 현재는 대체로 위암발생을 인정하고 있다.

(3) *H. pylori*가 위암을 일으키는 기전: *H. pylori*가 위암을 일으키는 기전은 크게 두 가지로 구분할 수 있다. 첫째는 *H. pylori*가 직접 위암을 유발하는 개시인자 또는 촉진인자로 작용하는 것이다. 이때 *H. pylori*는 다른 발암물질의 발암성을 증가시키는 발암보조인자라도 작용할 수 있다. 이 경

우는 주로 미만형 위암의 발생과 관련이 깊다. 둘째는 *H. pylori*에 의해 생긴 위점막 염증이 오랜 기간 지속되면 위점막 위축과 장상피화생이 생기고 다시 이형성 단계를 거쳐 위암이 발생하는 것이다. 이 경우는 주로 장형 위암이 발생한다.

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 발생한다고 한다.<sup>49)</sup> 즉 *H. pylori*에 감염되면 일생동안 1%의 확률로 위염-위암 경로(gastritis-cancer pathway)를 거쳐 장형 위암이 발생한다는 것이다. 부연하면 *H. pylori*에 감염된 사람 중 일부 즉 이 균에 대한 숙주의 저항력이 약한 사람에게는 위점막 위축과 장상피화생이 수반되고 이중 일부에서 위암이 발생하는 것이다.<sup>50,51)</sup> 즉 CagA 양성과 같은 균주의 병원성(virulence)도 중요하지만 숙주의 반응 즉 유전적 요인이 위염의 정도와 범위를 결정하는 더 중요한 요인이다.<sup>52)</sup> 다시 말하면 *H. pylori* 감염에 의한 병변의 정도는 균주의 차이보다도 숙주 요인(host factor)이 더 결정적인 역할을 한다는 것이다. 이러한 숙주요인으로는 짜게 먹는 습관, 비타민 C의 섭취 감소, 담즙의 역류, 특정 유전자의 다형성, 항염 또는 항염 cytokine의 유도 등이다.<sup>16,53)</sup> 즉 *H. pylori* 감염시 개개인의 유전적 차이에 의해 위암이 발생되기도 하고 발생 안 되기도 하는 것이다. 위암발생과 관계가 있는 유전적인 유전자 다형성은 TGF- $\beta$  type II 수용체, IL-1 $\beta$ , myeloperoxidase와 TNF- $\alpha$ 에 대한 유전자이다. 그런데 숙주의 유전자 변이는 선천적일 수도 있고 노화나 발암물질 등에 의해 후천적으로 생긴 것일 수도 있다.

위암발생에는 균주에 따른 차이도 있으리라 추측되는데, CagA 양성인 균주는 일반적으로 심하고 광범위한 위점막 염증을 일으키기 때문에 발암성이 높을 것으로 추측된다. 특히 짜게 먹으면 위염이 심해진다.

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. 그런데 위축성 위염은 *H. pylori* 감염이

외에 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 몇 가지 가설이 제시되었는데, 점액층의 손상, 비타민 C의 위내 농도 감소, 활성 산소의 생산과 세포교체(epithelial cell turnover)의 증가가 대표적인 것이다.<sup>54~57)</sup>

*H. pylori*에 감염의 조직학적 특징은 중성구와 림프구 같은 면역세포가 침윤하는 것이다.<sup>28,58,59)</sup> 그런데 *H. pylori*에 대한 면역반응은 거의 대부분의 사람에서 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>58)</sup> IL-8은 중성구를 위점막에 모이게 하고 활성화시키는 물질인데, 호중성백혈구가 활성화되면 superoxide와 hydroxyl기와 같은 활성 산소가 생산된다. 이 물질들은 암모니아와 결합하여 monochloramine이라는 강력한 활성산소를 형성하여 DNA에 손상을 주는 것이다. 즉 *H. pylori*에 감염의 결과 발생된 조절되지 않는 만성염증은 DNA에 산화적 손상(oxidative DNA damage)을 유발시켜 암발생을 증가시키는 것이다. 한편 *H. pylori*에 감염되면 iNOS가 유도되어 위내 NO농도가 높아지는데 NO는 활성 산소이면서 N-nitroso 화합물의 합성을 촉진하여 위암발생을 촉진한다. 이는 *H. pylori*의 박멸 없이도 산화적 손상을 감소시키면 위암이 예방될 가능성을 시사하는 것이다.

정상 위속에는 비타민 C와 같은 항산화물질이 있어 활성 산소를 중화시킨다.<sup>59)</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. 위액 속의 비타민 C는 아초산

염에서 N-nitroso 화합물이 생성되는 것도 억제한다. *H. pylori*에 감염되면 위내로 비타민 C의 분비가 억제되는데, 특히 저산증이 있으면 비타민 C 농도는 거의 없어진다.

*H. pylori*에 감염되면 apoptosis가 지속적으로 항진된다.<sup>30,31)</sup> 그 결과 세포증식에 대한 자극이 지속되고, apoptosis에 대한 조절기능에 장애가 생겨 apoptosis가 억제되어 암발생이 증가한다.

*H. pylori*에 감염되면 위점막 세포의 교체도 증가한다.<sup>59)</sup> *H. pylori*에 감염되면 세포에서 tyrosine phosphorylation이 유도되어 세포 증식이 증가한다. *H. pylori*에 감염되면 위점막에서 *H. pylori*에 대한 수용체의 발현이 증가하여 *H. pylori*가 위점막에 접착이 많아져 위점막 손상이 심해진다. 또한 *H. pylori* 자체 또는 TNF- $\alpha$ 와 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )과 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 도중 암발생이 촉진되는 것이다.

*H. pylori* 감염 시 T-림프구에 의한 손상을 구체적으로 살펴보면 보조 T-림프구는 Th<sub>1</sub> 세포와 Th<sub>2</sub> 세포가 있다.<sup>58,59)</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 호중성백혈구에서 IL-8 생산을 촉진하고, T-림프구로 하여금 위점막 세포살해를 촉진시키고, apoptosis를 일으켜 위점막에 손상을 준다.

TGF- $\beta$ 에 저항성이 발생하면 염증, 자가면역질환과 암 등이 잘 생기는데, TGF- $\beta$ 는 종양억제제로 작용하며 암진행(cancer progression)도 억제한다. TGF- $\beta$  신호전달계를 차단시킨 생쥐에 *H. pylori*를 감염시키면 위암발생 증가한다.<sup>20,32)</sup> p53이 결핍된 생쥐에 *H. pylori*를 감염시키면 심한 위염과 함께 위암이 발생한다. 이는 유전적 요인이 위암 발생에 중요하다는 것으로 시사하는 소견이다.

지속적인 *H. pylori* 감염은 apoptosis에 대한 저항성을 유도하여 암발생이 증가된다.<sup>61)</sup> 만성적 *H.*



*pylori* 감염은 D 세포를 약화시키거나 apoptosis 일으켜 gastrin의 분비를 증가시킨다. Gastrin은 위산 분비를 증가시키는 것 이외에 위점막 세포의 증식에도 관여한다. 그 외 *H. pylori* 감염으로 유도된 COX-2의 과발현이 gastrin의 증가시켜 위암발생이 촉진한다. 또한 *H. pylori*에 감염된 경우 MAP kinase의 활성이 증가하여 AP-1과 같은 전사인자가 증가하고, *c-fos*와 *c-jub* 유전자가 증가하여 세포의 증식을 촉진시키는 것도 위암발생의 증가와 관계가 있다. 한편 *H. pylori*에 감염되어 apoptosis에 장애가 생기면 세포증식이 지속되어 위암발생이 촉진될 수 있다.<sup>61)</sup> 한편 *H. pylori*에 존재하는 MP-1이라는 단백질이 세포증식을 유도할 수 있고 MP-1이 *ras* 단백질과 같이 작용하면 강한 promotor로 작용한다는 보고가 있다.

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

이상과 같이 위암발생에는 여러 기전이 관여하고 있으나 정확한 기전은 잘 모른다. 그러나 *H. pylori*에 감염되면 위축성 위염과 장상피화생이 잘 수반되고, 위액 속의 활성 산소는 증가하는데 비타민 C 농도는 감소하여 DNA의 손상이 유발되는 것이 가장 주된 원인으로 생각된다.

**(4) *H. pylori* 제균에 의한 위암의 화학적 예방:** 일반적으로 위암을 예방하려면 부패한 음식, 타서 숯같이 된 단백질이나 지방질, 지나친 소금을 피하고, 채소나 과일을 많이 먹는 것이 좋다고 한다. 그런데 이러한 화학적 예방은 *H. pylori* 감염을 고려하지 않고 평가한 것이 많기 때문에 신뢰성에 문제가 있을 수 있다고 생각한다. 현재 위암 예방이 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 생각되기 때문이다. 그런데 언제 이런 변이가 일어나는지 예측하는 것은 매우 어렵다.

Uemura 등<sup>62)</sup>은 1246명의 *H. pylori* 양성인 사람과 280명의 음성인 사람을 7~8년 (1.0~10.6년) 추적한 결과 음성인 사람에서는 위암발생이 없었으나 양성인 사람 중 36명(2.9%)에서 위암이 발생하였다고 보고하였다. 36명의 위암 중 23명은 장형이었고, 13명은 미만형이었다. 1246명 중 445명의 비궤양성 소화불량증에서는 21명(4.7%)에서, 297명의 위궤양 환자에서는 10명(3.4%)에서, 229명 과증식성 용종(hyperplastic polyp)에서는 5명(2.2%)에서 위암이 발생하였으나, 275명의 십이지장궤양 환자에서는 위암이 발생하지 않았다. 이는 이 균을 제균하면 위암발생이 적을 것을 시사하는 것이다. 그런데 추적기간으로 보아 아마도 *H. pylori* 제균으로 위암의 촉진단계 또는 진행단계가 억제된 것으로 생각된다.

한편 *H. pylori* 제균이 전암병변에 미치는 영향도 관심의 대상이다. 현재까지의 결과를 종합하면 *H. pylori*를 제균해도 위축성 위염이나 장상피화생은 변화가 없거나 있어도 약간 호전되는 것이다. 그러나 제균이 이들 병변의 진행에 미치는 장기적인 결과에 대해서는 아직 분명히 밝혀지지 않았으나, *H. pylori*를 제균하면 장상피화생에서 위암으로의 진행이 중지될 가능성이 있음을 시사하는 보고도 있다.

*H. pylori* 제균이 문제를 전혀 일으키지 않는다면 제균 대상자를 정하기가 어렵지 않을 것이다. *H. pylori* 제균이 부작용을 유발할 가능성도 있다. 위식도역류, 십이지장 미란과 근위부 위암이 대표적인 부작용이다. *H. pylori* 비감염자는 *H. pylori* 감염자에 비해 역류성 식도염이 5% 정도 많다. 십이지장 미란은 임상적으로는 큰 문제가 되는 경우는 드물고, 근위부 위암과 *H. pylori*와의 관계는 아직 확실하게 밝혀지지 않았다.

2000년 European *Helicobacter pylori* Study Group(EHPSG)에서 제정 공표한 New European Guideline (Maastricht II)에서는 위암으로 치료를 받았던 환자나 가족중 위암이 있는 사람은 *H. pylori* 제균치료를 받을 것을 권하였다.<sup>63)</sup> 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. 이와 같이 아직까지 “*H. pylori* 제균으로 위암이 예방될 것인가?” 에 대해서는 명확한 답이 없다. 이 점을 규명하고자 현재 세계 여러나라에서 중재적 연구(intervention trial)가 진행되고 있는데, 기간이 오래 걸리고 대조군들이 임의로 *H. pylori* 제균치료를 받기 때문에 연구에 어려움이 있다.<sup>64)</sup>

## 결 론

최근 *H. pylori*의 등장으로 많은 상부 위장관 질환의 병인론은 크게 변화하였는데, 위암도 예외는 아니다. 위암의 대부분은 만성 위염을 배경으로 발생되기 때문에 위염의 최종 단계는 위암이라고 할 수 있다. 그런데 만성 위염의 70~80%는 *H. pylori*의 감염에 관계되어 발생되므로 *H. pylori*는 위암의 가장 중요한 원이라고 생각된다. 현재 많은 연구에서 *H. pylori*는 위암의 발암물질임은 분명하다. 따라서 *H. pylori* 제균으로 위암이 예방될 것으로 생각되는데, 위암 예방을 위해서는 식사요법보다 이 균을 제균하는 것이 훨씬 간단하고 효과적인 방법이라고 생각한다. 그런데 이 균의 제균으로 위암이 예방된다면 대상자 선정도 중요하다. 전 국민을 상대로 할 수도 있고 고위험인물을 우선 대상으로 할 수도 있다. 전 국민을 상대로 제균을 한다는 것은 비용-효과면과 부작용면에서 심각히 고려해야 한다. 따라서 위축성 위염이나 장상피화생과 같은 고위험인물, 특히 특정 유전자 변이가 수반된 사람들을 대상으로 제균을 하는 것이 현재로서는 타당하다고 생각한다. 본문에서는 *H. pylori*가 위암을 일으키는 기전을 중심으로 기술하였다.

## 참 고 문 헌

- 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) Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020-global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- 3) Barker DJP, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61: 575-578.
- 4) Korea National Statistical Office. Statistics on cause of death. [online] STAT-Korea. Available <http://www.stat.go.kr> 2003.07.15.
- 5) Shin H-R, Ahn Y-O, Bae J-M, Shin M-H, Lee D-H, Lee C-W, Ohrr H, Ahn D-H, Ferlay J, Parkin DM, Oh D-K, Park J-G. Cancer Incidence in Korea. *Cancer Res Treat* 2002; 34: 405-408.
- 6) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1984; 16: 1311-1315.
- 7) IARC Working Group. Monographs on the evaluation of the carcinomgenic risks to humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, IARC Publications. Geneva, 1994; pp 177-241.
- 8) Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353.
- 9) 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.
- 10) Kuipers EJ. Review article: Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(Suppl 1): 25-36.
- 11) 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.
- 12) 한상욱, 조용관, 정재연, 박현진, 김영배, 남기택, 김대용, 주희재, 최준혁, 김진홍, 이기명, 김명욱, 조성원, 함기백. *H. pylori* Infection 감염과 위암 발생. 대한위암학회지 2002; 2: 73-80.
- 13) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1995; 75: 2789-2793.
- 14) 홍원선. 위암의 화학적 예방. 대한암예방학회지 2000; 5: 101-112.
- 15) Cummings JH, Bingham SA. Fortnightly review,

- Diet and the prevention of cancer. *BJM* 1998; 317: 1636-1640.
- 16) 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.
  - 17) Lee S-A, Kang Dm, Shim KN, Choe JW, Hong W-S, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13: 162-168.
  - 18) Stolte M, Meining A, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 247-253.
  - 19) Taylor PR, Mason RC, Filipe MI, Vaja S, Hanley DC, Murphy GM, Dowling RH, McColl I. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism, and labelling index. *Gut* 1991; 32: 1447-1454.
  - 20) Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinoma. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 28-37.
  - 21) 김경호, 김학양, 최진욱, 이자영, 박준용, 이진현, 유재영, 장명국, 김진호. 한국인에 있어서 *Helicobacter pylori* 감염 및 interleukin-1 $\beta$ 와 interleukin-1RN의 유전자 다형성과 위암과의 관계. 대한 *Helicobacter* 연구학회지. 2003; 2: 102-109.
  - 22) 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.
  - 23) 김희철, 노선애, 육정환, 오성태, 김병식, 유창식, 김진천. 신발성 위암에서 Microsatellite Instability 빈도와 hMLH1 촉진자부위 메틸화. *Korean Gastric Cancer Assoc* 2003; 3: 50-55.
  - 24) 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.
  - 25) Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 263-272.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kim 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.
  - 30) 김정목. *Helicobacter pylori* 감염과 위점막 Apoptosis. 대한 *Helicobacter* 연구학회지 2001; 1: 31-35.
  - 31) 송병주, 김지일, 김한성, 박성혜, 장석효. 위암에서의 Fas 발현의 감소와 병리적 지표와의 관계. 대한소화기학회지 2003; 41: 335-342.
  - 32) 한상욱, 조용관, 정재연, 박현진, 김영배, 남기택, 김대용, 주희재, 최준혁, 김진홍, 이기명, 김명욱, 조성원, 함기백. *H. pylori* Infection 감염과 위암 발생. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2002; 2: 73-80.
  - 33) 함기백, 손성향, 권혁재, 이귀주, 이정상, 서영준, 김영배, 주희재, 김명욱, 한상욱, 김진홍, 조성원. The role of COX-2 in attenuating *Helicobacter pylori* associated gastric inflammation and promoting gastric carcinogenesis. 대한 *Helicobacter* 연구학회지 2001; 1: 14-21.
  - 34) Kim JH, Kim HY, Kim NT, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, Roe IH, Seo JK, Sim JG, Ahn H, Yoon BC, Lee SW, Lee YC, Chung IS, Jung H-Y, Hong W-S, Chol KW. *Helicobacter pylori* infection: seroepidemiology, diagnosis and treatment. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 969-975.
  - 35) *Helicobacter pylori* 위염의 조직소견과 그 임상적 의의. 대한소화기내시경학회 세미나 1997; 5-11.
  - 36) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang

- Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
- 37) Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, 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.
- 38) The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362.
- 39) Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 1): 3-11.
- 40) Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systemic review of the epidemiologic studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851-856.
- 41) Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994; 343: 243-244.
- 42) 장웅기, 김학양, 김용범, 김동준, 이진, 박충기, 유재영. 한국인에서 *Helicobacter pylori* 감염과 위암 위험도에 관한 전향적 환자-대조연구. 대한 *Helicobacter pylori* 연구학회지 2002; 2: 18-24.
- 43) 함기백, 이기명, 김영배, 한상욱, 김명옥. *Helicobacter pylori* 감염 실험동물 모델. 대한소화기학회지 2001; 37: 399-405.
- 44) Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648.
- 45) 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.
- 46) Iishi 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) Correa P, Shiao Y-H. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res(Suppl)* 1994; 54: 1941s-1943s.
- 50) Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 607-610.
- 51) Loffeld RJLF, Balk AG. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. More arguments for the natural history. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 907-910.
- 52) Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
- 53) El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Witz A, Gillen D, William C, Fullerton G, McColl KE. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterol* 2000; 118: 22-30.
- 54) 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.
- 55) Davies GR, Rampton DS. *Helicobacter pylori*, free radicals and gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1-10.
- 56) 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.
- 57) 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 carcinogenesis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 950-955.
- 58) Crabtree JE. Role of cytokines in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced mucosal damage. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 46S-55S.
- 59) Ernst P. Review article: the role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 1): 13-18.
- 60) 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.
- 61) Shirin H, Sordillo EM, Kolevska TK, Hibshoosh H, Kawabata Y, Oh SH, Kuebler JE, Delohery T, Weghorst CM, Weinstein IB, Moss SF. Chronic *Helicobacter pylori* infection induces and apoptosis-resistant phenotype associated with decreased expression of p27kip1. *Infection Immunity* 2000; 68: 5321-5328.
- 62) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakita M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med Week* 2001; 345: 784-789.
- 63) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
- 64) Forman D. Lessons from ongoing intervention studies. In: eds, by Hurt RH, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* - Basic Mechanisms to clinical cure, pp 354-361, Great Britain, Kluwer Academic Publishers, 1998.
-