

위 편평선종 및 조기위암에서 내시경적 점막절제술 후 절제부위에서 발생한 용기형 병변에 관한 임상적 고찰

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기연구소, ¹임상병리학교실

천영국 · 유창범 · 고봉민 · 김진오 · 조주영 · 이준성 · 이문성 · 진소영¹ · 심찬섭

A Clinical Study of Protruding Lesions That Arise at the Scar of an Endoscopic Mucosal Resection for an Early Gastric Carcinoma and a Gastric Flat Adenoma

Young Koog Cheon, M.D., Chang Beom Ryu, M.D., Bong Min Ko, M.D., Jin Oh Kim, M.D., Joo Young Cho, M.D., Joon Seong Lee, M.D., Moon Sung Lee, M.D., So Young Jin, M.D.¹ and Chan Sup Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute for Digestive Research, and ¹Department of Anatomic Pathology, Soon Chun Hyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Several studies of an endoscopic mucosal resection (EMR) have been reported, but reports about benign protruding lesions that arise at the scar of EMR for early gastric cancer (EGC) or a gastric adenoma are rare. The purpose of this study was to elucidate endoscopic and histological characteristics of benign protruding lesions which arise at the scar of an EMR for EGC and a gastric flat adenoma.

Materials and Methods: In 101 lesions (73 gastric flat adenomas and 28 EGCs) from 96 patients, 16 lesions developed new protruding lesions that arose at the scar of the EMR. We retrospectively analyzed the endoscopic findings of initial and protruding lesions, and several other clinical factors (*H. pylori* infection, eradication therapy, and proton pump inhibitor (PPI) or H2-blocker use).

Results: 1. The mean duration until detection of the protruding lesion was 8.9 months (1.5~27). Protruding lesions arose at the scar of the EMR in 1 of 28 EGCs (3.6%) and from 15 of 73 gastric flat adenomas (20.5%). All of the patients were men. 2. With respect to the endoscopic

findings, the shapes of the protruding lesions were as follows: 10 Yamada (Y) I, 4 Y-II, 1 Y-III, and 1 flat lesion. Histological examination of the protruding lesions revealed regenerating hyperplasia in 5 lesions, intestinal metaplasia in 5, and both in 6. 3. The incidence of these lesions was higher in cases of tubular adenomas with focal high-grade dysplasia than in cases of tubular adenomas without dysplasia ($p < 0.05$). 4. The incidence of *H. pylori* infection was higher in patients (81.7%) who developed a protruding lesion than in those (51.8%) who did not develop ($p = 0.029$); also, the incidence of use of PPI was higher in those patients ($p = 0.045$). However, eradication therapy for *H. pylori* and duration of use of PPI or H2-blocker showed no difference between groups.

Conclusions: It may be possible that the potential hyperplasia that may reside in normal mucosa surrounding EGC or a gastric adenoma might awaken during the healing process of the EMR ulcer and develop to benign protruding lesions. And, *H. pylori* and PPI might also be related to the development of the protruding lesions. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:55-59)

Key Words: EMR, Early gastric cancer, Gastric flat adenoma, Protruding lesion

중심 단어: 내시경적 점막 절제술, 조기 위암, 위 편평선종, 용기성 병변

서 론

조기 위암에 있어 내시경적 점막절제술은 최근 표준시술로서 널리 받아들여지고 있다. 그 이유는 최소한의 침범성과 시술 후의 만족할 만한 결과로 인해 환자에게 훌륭한 생활의 질을 유지시키기 때문이다. 통상적인 조기위암에 대한 수술적 치료의 결과는 5년 생존율이 98%로 꽤 높아(1) 조기위암환자를 치료함에 있어 완치는 절대적으로 필요하다. 최근 내시경적 점막절제술에 대한 장기적 결과에 대해 일부 보고되고 있고,(2,3) 처음 완전 절제를 위한 적응증이 제시되고 있고(4,5) 더불어 추적관찰의 중요성에 대해 강조하고 있다. 계획된 장기 추적관찰 중 내

책임저자 : 심찬섭, 서울시 용산구 한남동 657
순천향대학병원 소화기연구소, 140-743
Tel: 02-709-9202, Fax: 02-749-1968
E-mail: schidr@hosp.sch.ac.kr
접수일 : 2000년 10월 1일, 게재승인일 : 2001년 2월 17일

시경적 점막절제술 후 궤양반흔에서 일부 환자에서 용기형 병변을 보이는 경우가 관찰되었다. 이에 대해 일부에서는 국소적인 재발의 가능성을 시사하는 소견으로 생각하는 보고자가 있는 반면,(6) 다른 연구자에 의하면 양성인 병변으로 내시경적 점막절제술 후 궤양반흔의 주변의 정상점막의 과형성으로 인한 것이라고 주장하는 보고가 있다.(7)

이에 본 저자는 조기위암 및 위 편평선종에서 내시경적 점막절제술 후 반흔 부위에서 추적관찰 중 보인 용기형 병변에 대한 임상적 조직학적 특징을 살펴보아 재발과의 관련성을 알아보고자 하였다.

방 법

1991년 12월부터 1999년 6월까지 내시경검사상 국소위 점막 병변으로 생검상 조기위암 및 위선종으로 확진되어 내시경적 점막절제술을 시행받은 환자 중 6개월 이상 추적내시경검사가 가능하였던 96명의 101병변 중 궤양 반흔 부위에서 용기형의 병변을 보인 16병변을 대상으로 후향

적으로 분석하였다.

추적내시경검사는 내시경적 점막절제술 후 첫 1년 동안은 1, 3, 6개월 간격으로 시행하였고, 그 이후에는 1년에 1번 시행하였으며 내시경 시행 시 궤양 반흔 및 이상소견을 보인 모든 병소에서 생검을 실시하였다(Fig. 1). 용기형 병변을 보인 16병변을 대상으로 내시경 및 조직학적 분석인자로 병변의 형태, 위치, 크기, 절제깊이, 절제방법 및 생검 조직소견에 따라 분석하였고, 임상적 분자로서 *H. pylori* 감염유무(배양, 또는 조직검사상의 균 증명으로 진단), *H. pylori* 박멸요법 유무 [3제 병합요법(Omeprazole 40 mg, Amoxicillin 250 mg×8, Clarithromycin 250 mg×4 for 2 weeks)]와 *H. pylori* 감염유무와는 무관하게 1달 이상 Proton pump inhibitor 또는 H₂-receptor blocker 사용유무 및 기간에 따라 분석하였다.

통계분석은 각 군간에 빈도의 차이는 chi-square분석을 실시하였고, 시간의 차이에 따른 비교분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용한 t-test를 실시하였다. p<0.05를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

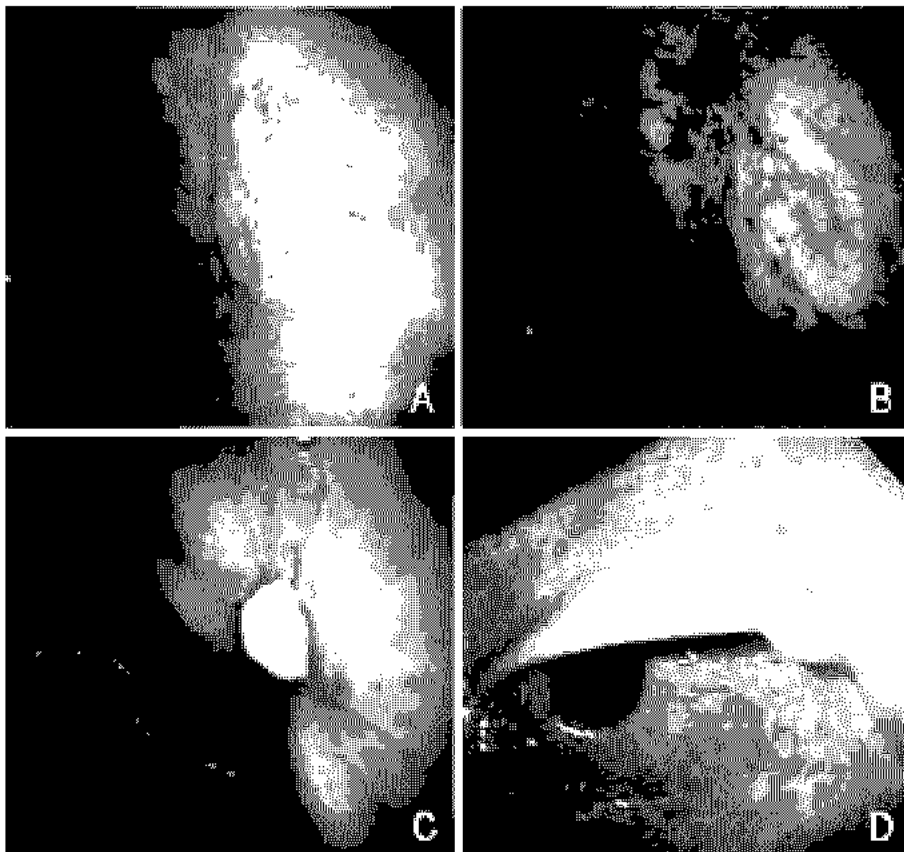


Fig. 1. Endoscopic findings. (A) A flat elevated lesion was noted on the posterior wall of antrum. (B) After Indigocarmine dye was sprayed, margin of the lesion was more cleared. (C) About 1 month later, The scar of EMR was seen. (D) About 8 months later, the protruding lesion was noted on the scar of EMR.

결 과

1) 환자 및 병변의 특징

전체 대상 환자 96명 중 남자는 60명, 여자는 36명이었고, 연령분포는 30~84세로 평균 57세이었다. 전체 101병변 중 편평용기형의 선종이 73병변, 조기위암은 28병변이었으며 위치분포는 위전정부가 55병변으로 가장 많았으며 상위체부 2, 중위체부 5, 그리고 위각이 11병변이었으며 위분문부가 2병변이었다. 병변의 크기는 최대 장경으로 측정하였을 때 11~20 mm가 59병변으로 가장 많았고 21 mm 이상인 병변이 18예, 6~10 mm가 23예, 5 mm 이하인 병변이 1예이었다. 내시경적 점막절제술을 시행후의 궤양반흔에서 용기성 모양을 보인 예는 16병변으로서 15.8%에서 보였고, 성비를 보면 모두 남자에서 발생되었다. 연령분포는 36~74세로 평균 53세이었다. 위 편평선종 73예 중 15예(20.5%)에서 조기위암은 28예 중 1예(3.6%)에서 용기형병변을 보였다. 추적기간 중 용기형 병변이 발견될 때까지의 기간은 1.5~27개월로 평균기간은 8.9개월이었다.

2) 용기형 병변의 내시경적 특징

용기형 병변의 내시경적 형태를 보면 Yamada I형이 10예(62.5%)로 가장 많았고 II형이 4예(25%), III형은 1예(6.3%), 그리고 편평용기형이 1예(6.3%)로 통계적으로 유의하게 Yamada I형이 많았다(p<0.001). 원발병변의 내시경적 형태에 따라 분석하였을 때 조기위암에서 Yamada II형이 1예있었고 원발 병변은 IIa형이었다. 그 외 15예의 내시경적 점막절제술 후 궤양부위에서 보인 용기형 병변은 편평용기형의 위 편평선종에서 발생하였다.

3) 원발병변의 내시경적 점막절제술에 따른 용기형 병변의 분석

위 편평선종 73예 중 내시경적 점막절제술의 위치에 따른 분포를 보면 전정부에서 55예 중 10예(18.2%), 하체부는 26예 중 5예(19.2%), 중체부 5예 중 1예(20.0%)에서 발생되어 위치에 따른 용기형 병변의 발생빈도의 차이는 없었다. 원발 병변의 크기에 따른 발생빈도를 분석해 보면, 6~10 mm 인 24 예 중 6예(25.0%), 11~20 mm이었던 59예 중 8예(13.6%), 21 mm 이상인 경우에서 17예 중 2예(11.8%)에서 용기형 병변이 발생되어 원발 병변의 크기에 따른 발생 빈도도 차이는 없었다(Table 1). 절제 방법에 따른 발생 빈도를 분석하였을 때 일괄절제를 시행하였던 61예 중 11예(18.0%)에서 분할절제를 시행하였던 40예 중 5예(12.5%)에서 발생되어 역시 두 군간에 차이는 없었다. 내시경적 점막절제술 당시의 절제깊이에 따른 용기형 병변의 발생빈도를 보면 점막층(M1+M2)까지 절제된 경우가 5예(31.3%), 점막근층(M3)은 4예 (25.0%), 점막하층 1/3

Table 1. Characteristics of endoscopic findings of protruding lesions occurring at the scar of EMR

Endoscopic findings		p<0.001
Y-I	10 (62.5%)	
Y-II	4 (25.0%)	
Y-III	1 (6.3%)	
Flat elevated	1 (6.3%)	
Histologic findings		NS
Regenerative hyperplasia	5 (31.3%)	
Intestinal metaplasia	5 (31.3%)	
Both	6 (37.5%)	
Location		NS
Antrum	10/55 (18.2%)	
Lower body	5/26 (19.2%)	
Midbody	1/5 (20.0%)	

NS = not significant; Y = Yamada; EMR = endoscopic mucosal resection.

(SM1)은 3예(18.8%), 점막하층 중간부위(SM2)는 3예(18.8%), 그리고 심부점막하층까지 절제된 경우는 1예(6.3%)로 절제깊이에 따른 발생빈도도 차이는 없었다. 내시경적 점막절제술 후 절제된 조직의 병리학적 소견에 따른 용기성 병변의 발생빈도를 보면, 국소적 암성 변화가 없었던 선종 51예 중 6예(11.8%)에서 발생된 반면, 국소적 암성 변화를 동반한 선종 22예 중 9예(40.9%)에서 발생되어 후자에서 통계적으로 유의하게 궤양반흔에서 용기형 병변의 발생빈도가 높았다(p<0.05, Fig. 2).

4) 용기형 병변의 임상적 특징

H. pylori 감염유무에 따른 용기형 병변의 발생빈도를 보

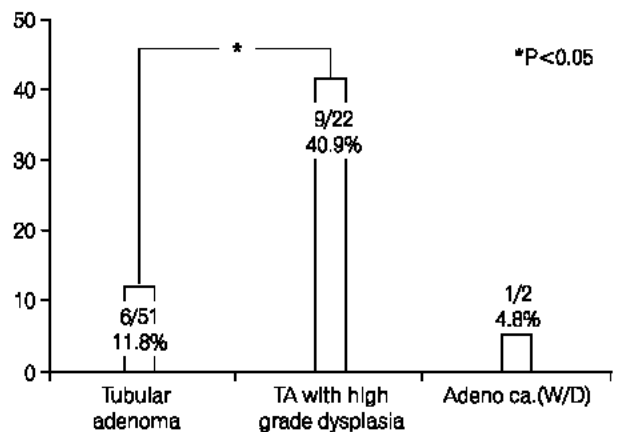


Fig. 2. The Incidence of protruding lesion after endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer and gastric flat adenoma. The incidence was higher significantly in the tubular adenoma with high grade dysplasia.

았을 때 용기형 병변을 보인 16예 중 13예(81.7%)가 감염되어 있었으며, 용기형 병변을 보이지 않았던 절제술에서는 전체 85예 중 26예(30.6%)에서 감염되어 있어 통계적으로 유의하게 용기형 병변을 보인 예에서 *H. pylori* 감염율이 높았다($p < 0.001$). 그러나 *H. pylori* 박멸요법에서는 두 군간에 큰 차이는 보이지 않았는데 전자에서는 *H. pylori* 감염된 13예 중 4예(30.8%)에서 박멸요법을 시행하였고, 후자에서는 감염된 26예 중 9예(34.6%)에서 박멸요법이 시행되어 두 군간에 통계적인 차이는 없었으며, 전체 EMR을 시행한 96명 중 *H. pylori* 감염을 확인할 수 있었던 39예에서 박멸요법유무에 따른 용기형 병변의 발생빈도를 비교하여 보았을 때 박멸요법을 시행받은 13예 중 용기형 병변이 발생되었던 경우는 4예(30.8%), 박멸요법을 시행받지 않았던 21예 중에는 7예(33.3%)에서 발생되어 박멸요법에 따른 용기형 병변의 발생빈도에는 큰 차이가 없었다.

Proton-pump inhibitor (PPI) 또는 H_2 -receptor blocker 복용에 따른 비교분석을 보면, 용기형 병변 16예 중 PPI를 복용한 예는 6예(37.5%)로 평균 복용기간은 $5.8+4.4$ 개월이었고, 용기형 병변이 아니었던 85예 중 12예(14.1%)만 복용하였고 기간은 $2.5+1.9$ 개월로 용기형 병변을 보인 군에서 통계적으로 의미 있게 복용한 예가 높았으며($p=0.045$), 기간은 통계적인 의미는 없었으나 전자에서 복용기간이 길었다. H_2 -receptor blocker에 의한 비교분석에서는 전자에서 11예(68.8%), 후자에서 44예(51.8%)로 두 군간에 유의한 차이는 없었고, 평균 복용기간에서도 각각 $8.1+6.7$, $4.5+4.5$ 개월로 전자에서 약간 길었으나 통계적인 유의성은 없었다.

5) 용기형병변의 조직학적 소견

용기형 병변에서 시행한 생검 조직소견을 보면, 재생성 과형성이 5예(31.3%), 장상피화생이 5예(31.3%), 그리고 위 두 소견을 모두 갖고 있는 경우가 6예(37.5%)로 조직생검상의 분포는 차이가 없었고 이런 용기형 병변을 보인 예에서 원발병변이 재발된 경우는 없었다.

고 찰

1984년 Tada등(7)에 의해 박리생검술(strip biopsy)이 소개된 이후로 유사한 방법의 다양한 술식이 조기위암 등의 국소적인 위점막 병변에 대해 원발성 치료로 이용되고 있는데(8) 최근 절제술이 향상됨에 따라 국소적 근치술로 좋은 치료 결과를 보이면서 내시경적 점막 절제술에 대한 장기적 결과가 일부에서 보고되고 있다.(1,2) 이런 추적 관찰 중 절제 부위 궤양 반흔에서 발생한 용기성 병변에 대해 일부에서는 국소적인 원발 병변의 재발을 시사하는 소견으로 생각하나,(6) Hirose등(9)은 조기위암 23예 중 7예

에서 위선종 27예 중 4예에서 점막 절제술 후 궤양반흔에서 용기성 병변을 보였고 조직 소견은 점막 과형성 또는 장상피화생을 보여 원발병변의 국소적인 재발의 소견은 없어 점막절제술 후의 궤양부위의 치유과정에서 원발 병변 주위의 정상 점막의 과형성능으로 인해 발생한다고 생각하였다. 본 저자의 경우에서도 용기형 병변을 보인 16예 모두에서 원발병변의 국소적인 재발의 소견은 보이지 않았다.

몇몇의 보고에서 *H. pylori* 감염에 의한 위염에서 상피세포의 증식이 증가되어 있다고 하였고,(10,11) Craanen등(12)은 *H. pylori* 양성환자에서 *H. pylori* 음성환자 보다 장상피화생이 더 흔하게 발견되어 *H. pylori* 감염이 장상피화생의 중요한 요소임을 암시한다고 하였다. 그러나 일부에서는 *H. pylori*에 의해 위 상피세포의 성장이 억제된다고 하였는데 그 기전은 세포증식 속도의 감소나 apoptosis에 의한 세포 소실의 증가 또는 상기 두 가지의 복합이라고 하였다.(13) 본 연구에서는 *H. pylori* 감염은 용기형 병변을 보인 16예 중 13예(81.7%)에서 양성을 보였고 용기형 병변을 보이지 않았던 85예 중 44예(51.8%)에서만 양성으로서 통계적으로 유의하게 용기형 병변을 보인 예에서 *H. pylori* 감염율이 높았다($P=0.029$). *H. pylori* 감염 양성인 13예 중 장상피화생을 보인 예는 8예(61.5%)로서 *H. pylori* 감염과 장상피화생의 관련성이 높음을 시사하는 소견을 보였다. *H. pylori* 감염 음성인 3예에서는 장상피화생을 보인 예는 1예, 장상피화생과 재생성 과형성의 두 소견을 모두 갖고 있는 경우가 2예 있었다. PPI 사용과 관련하여 내시경적 점막절제술 후의 반흔에서 형성된 용기성 병변의 형성과의 관련성을 보았을 때 5년 동안 매일 Lansoprazole을 사용하였을 때 호은성 세포(argyrophil cell)의 과증식을 보였고(14), Lambert등(15)도 proton pump inhibitor를 장기적으로 사용하였을 때 중등도의 과가스트린혈증(hypergastrinemia)과 의미있는 호은성 세포(argyrophil cell)의 과증식을 보였다고 보고하였는데 본 저자의 연구에서도 용기성 병변을 보인 군에서 통계적으로 유의하게 PPI 복용률이 높았고 복용기간은 평균 $5.8+4.4$ 개월이었다.

내시경적 점막절제술 후의 반흔에서 형성된 용기성 병변의 조직소견은 장상피화생 또는 재생성 과형성증을 보임으로서 원발병변의 재발과는 무관한 양성의 소견으로서 정상 주위점막의 과형성능의 발현으로 생각되어진다. 그러나, 그 요인으로서 아직까지 정확하게 밝혀진 바는 없지만 현재 *H. pylori* 감염이 내시경적 점막절제술 후 궤양반흔에서 발생한 용기형 병변과 관련성이 있음을 알 수 있었지만 그 이전에 대해서는 추후 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다. 조기위암에 있어 내시경적 점막 절제술의 경우가 위 편평선종에 비해 현저히 그 예수가 적고 더불어 조기 위암에 있어서는 위 편평선종에 비해 additional mucosal ablative therapy (Argon plasma coagulation)를 시행

한 것도 조기위암에 있어 용기형 병변이 적게 발생하였으리라 생각되지만 정확한 이유는 추후 더 관찰이 필요하리라 생각된다. 그러나 후향적 분석에서 위 편평선종에서 특히 선종내 high grade dysplasia가 동반되었던 경우에서 용기형 병변이 높았던 것은 비록 재발되었던 경우는 없었지만 내시경적 점막절제술 후 장기 추적 관찰 중 궤양 반흔에서 용기형 병변을 보인 경우는 좀 더 주의깊은 관찰이 필요하지 않을까 생각한다.

결 론

저자들은 조기위암 및 위 편평선종에서 내시경적 점막절제술을 시행 후 추적관찰 중 반흔부위에서 발생한 용기형 병변의 특징을 알아보기 위해 용기형 병변을 보인 16예를 대상으로 후향적으로 분석하여 보았다. 용기형 병변들의 내시경적 특징을 보면 형태로는 Yamada I형이 가장 많았고, 선형병변의 크기, 내시경적 점막절제술에 의한 병변의 절제깊이, 절제방법에 따른 용기형 병변의 발생빈도에 차이는 없었으며, 조직학적으로는 점막의 과형성, 장상피화생, 또는 병합된 소견을 보였고 원발 종양의 재발을 보인 예는 없었다. 위 편평선종에서 선형질환의 조직소견에서 고도의 이형성을 보인 경우에서 용기형 병변의 발생이 높았다. 임상적 특징을 보면, 모두 남자에서 발생하였으며, 용기형 병변을 보인 예에서 *H. pylori* 감염률이 높았고 더불어 PPI 복용률도 높았다.

결론적으로 내시경적 점막절제술 후 궤양이 치유되는 과정에서 위 편평선종이나 조기위암의 주변점막의 증식능이 국소적으로 지나치게 증가하여 용기형 병변이 생긴 것으로 생각되며 증식능의 증가에 *H. pylori* 감염과 PPI 복용이 관여할 가능성이 있다.

REFERENCES

1. Ohta H, Noguchi Y, Takagi K, Nishi M, Kajitami T, Kato Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer* 1987;60:1099-1106.
2. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993;25:445-450.
3. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Yanagisawa A, Takagi K, Noguchi Y. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994;

- 26:352-358.
4. Tada M, Karita M, Yanai H, Takemoto T. Evaluation of endoscopic strip biopsy therapeutically used for early gastric cancer. *Stomach and Intestine* 1988;23:373.
5. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993;25:445-450.
6. 변경식, 김유선, 신경한, 박민성, 이진혁, 김주성, 장동경, 이국래, 이동호, 정현재, 송인성, 김정룡. 위선종의 내시경적 점막절제술 및 추적관찰. *대한소화기내시경학회지* 1998;18(5): 658-664.
7. Tada M, Murata M, Murakami F, Shimada M, Mizumachi M, Arima KI. Development of the strip-off biopsy (in Japanese with English abstract). *Gastroenterol Endosc* 1984;26:833-839.
8. Shim CS. Endoscopic mucosal resection. *J Korean Med Sci* 1996;11:457.
9. Hirose S, Ohta H, Hayakawa Y, Satomura Y, Nakagawa H, Unoura M. A study on benign protruding lesions which arise at the scar of endoscopic mucosal resection for early gastric carcinoma and gastric adenoma. *Gastroenterol Endosc* 1996; 38:846-850(in Japanese).
10. Brenes F, Ruiz B, Correa P, Hunter F, Rhamakrishnan T, Fontham E, Shi TY. *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre- and post-eradication indices of proliferating cell nuclear antigen. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1870-1875.
11. Harvard TJ, Sansfield P, Wotherspoon AC, Steer HW. Increased gastric epithelial cell proliferation in *Helicobacter pylori*-associated follicular gastritis. *J Clin Pathol* 1996;49:68-71.
12. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16-20.
13. Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan R, Bock T, Trautwein C, Bleck JS, Manns MP. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: evidence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997;113:1836-1847.
14. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with Lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997;111:707-717.
15. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 1993; 104:1356-1370.