

# 소화성 궤양

연세대학교 의과대학 내과학교실

박 인 서

Peptic ulcer diseases

In Suh Park, M.D.

Department of Internal Medicine Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

## 서 론

소화성 궤양은 위액의 위산과 펩신의 활성화에 의해 위 장관 점막이 결손된 상태를 의미한다. 산업화된 사회에서 약 5-10%의 유병율을 보이며<sup>1)</sup>, 임상에서 흔히 볼 수 있는 중요한 질환이다. 과거엔 소화성궤양의 요인으로서 음식물이나 스트레스, 유전적 요인과 환경적 요인의 상호 연관작용 등으로 그 원인을 설명하였고, 현재는 그 발생기전을 공격인자와 방어인자의 개념으로 해석하여 공격인자와 방어인자 사이의 균형이 무너져 발생한다고 설명하고 있다.<sup>2)</sup>

공격인자의 하나로서 1984년 *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)가 처음 배양된 이후 이에 대한 수많은 관련 연구와 논문이 발표되었고 소화성궤양을 포함한 위장관 질환의 병인론과 치료에 대한 개념을 크게 변화시켜오고 있다<sup>3)</sup>. 이와 더불어 비스테로이드성 항염증제제 (NSAIDs)는 현재 전세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 약품중의 하나로서 그 효과 만큼이나 그로 인한 부작용으로서 위장관계의 부작용이 많이 알려져 있다. 현실적으로는 소화성 궤양의 거의 대부분은 크게 *H. pylori* 또는 NSAID에 의한 것으로 인정되고 있다.

소화성궤양의 치료면에서도 과거에는 제산제, 항콜린제, 식이요법과 수술적인 치료가 주를 이루다가 H<sub>2</sub> 수용체 길항제의 개발이후 공격인자의 주원인으로서 위산을 어떻게 조절하느냐에 초점을 맞추어 왔다. 그러던 중 *H. pylori*의 중요성이 대두된 후 *H. pylori*에 대한 제균요법이 중요한 치료의 부분을 차지하게 되었다.

본 임상강좌에서는 소화성궤양의 병태생리와 그 치료의 문제점을 중심으로 정리 기술하고자 한다.

## 원인과 병태생리

대부분의 소화성 궤양은 크게 두 가지 형태로 즉 *H. pylori* 또는 NSAIDs와 관련하여 발생하며 그 외 다른 가능한 원인들이 알려져 있다(Table 1.).

소화성궤양은 일반적으로 위점막의 정상적인 방어 기전이 *H. pylori* 감염이나 NSAIDs 복용 등의 여러 인자에 의해 방해받을 때 일어나게 된다(Figure 1). 그러나 점막의 일차적인 분비와 방어 기전의 이상도 궤양의 원인이 될 수 있다. 비록 병태생리에 대한 많은 연구의 발전이 있어 왔지만 같은 위험인자에 노출되어도 소수의 환자에서만 궤양이 유발되는 기전이나 궤양의 발생 분포 및 일부 재발과정의 기전 등은 아직 알려져 있지 않다. 그리고 중요 요인으로 알려진 *H. pylori*와 NSAIDs 외에도 궤양 발생을 위해서는 다른 요소들의 복합적 역할이 작용하며, 아직 궤양발생에 영향을 미칠 것으로 생각되는 여러 요소들에 관한 적절한 분석은 없는 상태이다.

## 공격인자 방어인자

### 1. 소화성 궤양의 병리조건

미란은 점막표층의 결손인 반면 궤양은 점막하층이나 고유근층에까지 이르도록 점막근층을 넘어서는 병변이다. 아스피린 복용 등과 관련된 급성병변은 다발적이고 깊지 않으며 주위 염증이나 섬유화 변화는 경미한 편이다. 스트레스궤양 역시 급성 병변이며 일반적으로 주변의

**Table 1. Causes and associations of peptic ulcer**

**Common Forms of Peptic Ulcer**

*Helicobacter pylori*-associated

NSAID-associated

Stress ulcer

**Uncommon Specific Forms of Peptic Ulcer**

Acid hypersecretion

Gastrinoma: inherited -- multiple endocrine neoplasia I, sporadic

Increased mast cells/ basophils

Mastocytosis: inherited and sporadic

Basophilic leukemia

Antral G cell hyperfunction/hyperplasia (*H.pylori*-induced and ?non-*H.pylori*)

Hypersecretory(non-*H.pylori* duodenal ulcer)

Other infections

Viral infection: herpes simplex virus type I, cytomegalovirus

? Other infections

Duodenal obstruction/disruption (congenital bands, annular pancreas)

Vascular insufficiency

Crack cocaine-associated perforation

Radiation-induced

Chemotherapy-induced(hepatic artery infusion)

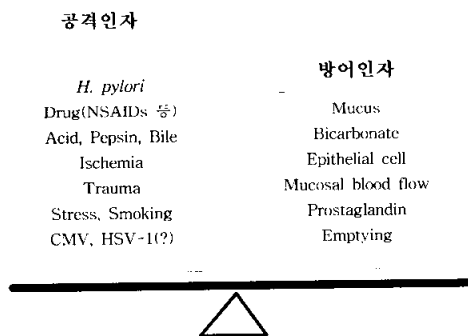
Rare genetic subtypes

?Amyloidosis type III (Van Allen-Iowa)

?Tremor-nystagmus-ulcer syndrome of Neuhauser

?Porphyria cutanea tarda (familial form)

Idiopathic



**Figure 1.** Proposed model for the pathophysiology of ulcer disease

섬유화 변화가 없다. 그러나 만성 소화성 궤양은 비교적 단발성 병변이고 4가지의 조직학적 구역이 있어 superficial layer of fibrin and exudate, underlying zone of fibrinoid necrosis, granulation tissue, fibrosis로 구성된다. 초기 치유과정에서는 궤양 표면에 단층의 미분

화된 상피세포층이 덮히고 다양한 염증병변의 완화 소견을 보이게 된다.

궤양의 위치도 병태생리학 및 임상적 특징에 영향을 줄 수 있으며, 위궤양은 위의 어느부위에도 생길 수 있으나 소만 특히 위체부와 전정부의 경계인 위각 근처에서 많이 발생하고, 위분문 또는 hiatal hernia내의 궤양은 위궤양중 적은 부분이지만 다른 부위의 궤양보다 합병증이 심한 경향이 있다.

## 2. 소화성 궤양과 *Helicobacter pylori*

소화성 궤양환자에서의 *H. pylori*의 감염률이 대조군보다 높고<sup>4)</sup> 제균을 하면 궤양의 치유율이 향상되고 재발률이 현저히 저하한다는 많은 보고로부터 *H. pylori*는 소화성궤양의 주된 원인인자이고 제균으로 대다수에서 완치가 가능하다는 데에는 현재 대부분 이론의 여지가 없는 실정이다. 궤양환자에서 *H. pylori*의 양성률은 서

양에서는 십이지장궤양에서 90%이상, 위궤양에서는 80%정도로 보고되고 있고<sup>4)</sup>, 우리 나라에서는 위궤양의 50-80%, 십이지장궤양의 70-94%정도로 감염률이 보고되고 있다<sup>3, 5, 6)</sup>.

### 1) *H. pylori* 위염과 Hypergastrinemia<sup>7)</sup>

*H. pylori*를 사람에서 실험적으로 투여할 수는 없으므로 소화성궤양을 유발하는 기전에 대한 연구는 제한적이다. *H. pylori*가 감염되었다고 반드시 병을 일으키는 것은 아니며 대부분의 감염자는 증상이 없고 일부에서만 다양한 위장관 병변으로 인한 증상이 발생한다. 그러나 증상의 유무에 관계없이 *H. pylori*감염은 조직학적으로 위점막에 만성활동성 위염을 유발하며 재균을 한 경우 조직학적으로 위염이 호전되는 것으로 미루어 *H. pylori* 감염이 만성위염의 원인인 것은 확실하다. 십이지장궤양과 관련된 전정부의 위염은 그 정도에 있어서 경도나 중등도 정도인 반면 위궤양의 경우는 더 심한 경향이 있으며, 가끔 위선조직의 손상 및 위축과 장상피화생 등과 관련되기도 한다<sup>8, 9)</sup>. 십이지장궤양의 경우 위산을 분비하는 위체부 점막의 염증이 위궤양이나 궤양이 없는 위염과 비교하여 약한 것으로 관찰되며 이는 십이지장궤양에서의 왕성한 위산분비와 관련된 소견이다<sup>8, 10)</sup>. 즉 전정부의 *H. pylori* 위염은 전정부의 D세포와 G세포에 영향을 주어 gastrin 분비를 증가시키며 이는 상대적으로 위염이 없는 체부에 작용하여 위산분비를 촉진시키게 되므로 십이지장궤양의 발생에 이르게 된다<sup>7)</sup>.

### 2) Leaking Roof Theory

십이지장궤양의 발생은 Goodwin이 제창한 leaking roof가설이 현재 널리 인정되어 왔다. 즉 *H. pylori*위염에 의하여 증가된 위산이 십이지장에 유입되면 십이지장 구부에 위상피화생(gastric metaplasia)이 발생하고 이곳에 *H. pylori*가 감염되어 십이지장염이 생기면 점막의 방어인자가 약화되는데 약화된 점막을 위산이 지속적으로 공격하여 궤양이 생긴다는 설이다. 이를 지지하는 소견으로 십이지장궤양에서 *H. pylori* 감염은 hypergastrinemia를 통해(일부 전정부의 somatostatin 억제를 경우<sup>11)</sup> 위산의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있고, 십이지장염과 위상피화생의 정도에 중요한 인자이며<sup>12)</sup>, 십이지장에서 발견되는 *H. pylori*는 위상피화생 부위에만 국한된 소견을 보인다<sup>13)</sup>는 보고가 있다. 그러나 이외

에도 *H. pylori*에 의한 십이지장 bicarbonate 분비의 억제, *H. pylori*억제능이 있는 taurin-coNjugated bile salt가 과다한 위산에 의해 침전되는 소견<sup>14)</sup> 등 여러 다른 요소가 관계할 수 있다. 이외에도 소화성 궤양은 NSAIDs, 혈류와 유전적소인등 여러 다양한 인자가 관여하는 것으로 믿어지고 있다.

### 3) 세균학적 인자

한편 *H. pylori*에 감염되었다 하더라도 감염자의 일부에서만 소화성 궤양이 발생하는 것으로 미루어 독성(virulence)이 다른 균주가 존재할 것으로 의심하여 vacuolating cytotoxin, cagA, picA, picB, urease, adhesin, flagella gene등 여러 독성요소에 대한 연구가 진행되어 왔으며 일부 독성인자의 유의성이 보고되기도 하였으나 아직 이들을 임상소견과 연결하여 확실히 구분할 만한 독성인자는 밝혀지지 않았다<sup>15)</sup>. 이러한 실험결과는 *H. pylori*가 유전자형과 표현형상 매우 다양하다는 것을 시사하며 이는 *H. pylori*의 유전자형의 다양성으로 말미암아 표현성과 연관성이 높은 표지자의 규명이 쉽지 않기 때문이다. 일부에서는 vac A, cagA의 양성유무에 따라 그 독성과 병변의 관계를 증명하려 했으나 증상 또는 병변의 정도와 반드시 일치하지는 않으며 아직 이 분야에 대해 추가적인 연구가 필요하다<sup>16)</sup>.

### 3. 소화성 궤양과 위산

십이지장궤양의 발생에는 어느 정도 이상의 위산 분비가 필요하다. 물론 점막의 방어작용과 치유과정의 이상이 있는 경우 위산분비가 낮음에도 발생할 수 있으나 일반적으로 십이지장궤양환자는 최대위산분비량(MAO)과 벽세포(parietal cell) 양이 정상보다 높다고 알려져 있으며<sup>17, 18)</sup>, 기초위산 분비량(BAO)도 약 1/3에서 증가되어 있다<sup>18)</sup>. 그리고 nocturnal acid output이(특히 오후 4시에서 10시) 대부분의 십이지장 궤양환자에서 정상보다 높다고 알려져 있으며<sup>19)</sup>, 음식물에 대한 위산 분비 반응도 더 오래 지속되는 것으로 알려져 있다<sup>20)</sup>. 위산과 gastrin분비 억제 기전의 감소나 vagal tone의 증가등이 이런 과다한 위산분비의 기전이라고 생각되며, 특히 *H. pylori* 감염시 전정부 somatostatin의 감소, gastrin 분비의 증가가 보고 되었고, 감소된 위산 분비 억제 기전과의 연관성이 알려져 있으며 이는 일부에서 *H. pylori* 박멸과 함께 소실됨이 보고되었다<sup>21)</sup>. 과다한 위산분비와

관련된 십이지장궤양에 있어서 *H. pylori*와 연관된 것과 그렇지 않은 것이 있으며(아마도 vagal tone과 관련될 것으로 생각됨), 보통 *H. pylori*와 관련된 십이지장궤양의 경우 위산 분비 억제기전의 감소<sup>21)</sup>, 십이지장 bicarbonate분비의 감소<sup>22)</sup>, 십이지장의 gastric metaplasia 등이 특징으로 알려져 있다.

한편 위궤양에서는 근위부 위궤양의 경우 보통 위산 분비가 감소되어, 벽세포양이 상대적으로 적다고 보고하고 있다<sup>17, 23)</sup>. 근위부 위궤양과 반대로 원위부 위궤양이나 십이지장궤양과 동반된 경우 정상 또는 증가된 위산 분비의 소견을 보인다.

#### 4. 소화성 궤양과 Pepsin

Pepsin은 단백질 분해 활성이 있으므로 소화성 궤양이 위산 단독에 의한 것보다는 위산과 pepsin이 같이 작용시 궤양형성의 가능성이 높아진다. 실제로 십이지장궤양환자의 30-50%에서 혈청 pepsinogen I이 높으며, 이것은 십이지장궤양의 의미있는 위험인자이고, 위궤양에서는 혈청 pepsinogen II가 의미있는 위험인자로 알려져 있다<sup>24)</sup>. 그리고 *H. pylori* 감염 및 hypergastrinemia도 혈청 pepsinogen I의 상승을 유도하는 것으로 알려져 있다<sup>25)</sup>.

#### 5. 소화성 궤양과 위십이지장 운동

십이지장궤양환자에서 유동식의 위배출이 빠르다는 보고가 있으나<sup>26)</sup> 이에 대한 보고는 아직 논란이 있으며, 일부에선 전정부/십이지장 운동도 antegrade 운동은 감소하고 retrograde 연동운동은 증가하는 것으로 보고하고 있다<sup>27)</sup>.

위궤양환자에서는 전정부의 운동저하, 위정체, 십이지장 역류 등이 일부 보고되나 위궤양의 중요 원인이라기 보다는 위궤양의 심한 정도에 영향을 줄수 있는 정도로 보고 있다.

#### 6. 소화성 궤양과 점막 방어 인자

##### 1) Mucus와 bicarbonate

위점막에 부착되어 있는 점액은 점막까지의 pepsin 확산을 억제하고 물리적 손상을 최소화하며 점막 bicarbonate 분비에 의한 pH gradient를 유지하는 층으

로서 중요한 보호역할을 한다. 위, 십이지장궤양환자에서는 위전정부의 점액이 일정하지 않으며 구조적으로 약하다고 보고되었고<sup>28)</sup>, 또한 *H. pylori* 감염에 관련하여 비정상적인 mucus의 생성이 보고되었다<sup>29)</sup>.

십이지장궤양환자에서 십이지장의 중성화 기전이 이상이 있다고 알려져 있으며, 약 70%가 십이지장 근위부의 bicarbonate분비가 저하되어 있다고 보고하고 있고<sup>22)</sup>, 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori* 감염의 치료후 bicarbonate분비가 정상화 되었다는 보고가 있다<sup>22)</sup>. 그 외 NSAID 복용이나 흡연 등도 십이지장의 bicarbonate 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다.

#### 2) 상피세포의 방어작용

상피세포층은 세포막의 특수화된 특성과 주위 점막세포와의 paracellular junction 등으로 acid back diffusion에 대한 중요한 방어막으로 작용한다<sup>30)</sup>. 그리고 이러한 방어막의 역할은 TGF- $\alpha$ 와 같은 성장인자에 의해 조절된다. 이러한 방어막이 *H. pylori*나 염증 반응에 의해 손상될 것으로 생각된다. 그외에도 상피세포는 세포내 과다한 수소 이온을 제거할 수 있는 membrane transport system을 가지고 있으며 이것에 의해 확산된 수소이온으로부터 세포내 pH를 정상으로 유지하게 된다<sup>31)</sup>. 그외에도 상피세포는 perfusion-reperfusion injury나 NSAID에 의한 손상 때 발생하는 free radical oxidant나 염증 반응에서 백혈구로부터 발생하는 oxygen free radical 등에 저항할 수 있는 기전을 가지고 있다.

#### 3) Mucosal blood flow

정상 점막을 통한 혈류는 손상된 점막을 통해 확산된 위산을 제거하고 기능유지에 필요한 대사 에너지의 공급에 중요한 역할을 하며 점막유지에 매우 중요한 역할을 하게 된다. reflectance spectrophotometry을 이용한 점막 혈류량의 비교에서 치유과정의 궤양에 비해 활동성의 궤양에서 혈류량의 감소가 관찰되었고, 치유과정의 시작과 함께 궤양 변연의 혈류량이 증가하였고, 난치성의 궤양에서는 이러한 소견이 없었다<sup>32)</sup>. 이러한 소견은 angiogenesis와 관련된 소견으로 치유과정에서의 중요성을 알 수 있다. angiogenesis의 과정에서 fibroblast growth factor가 관여한다는 보고가 있으며<sup>33)</sup>, 제산제나 sucralfate치료에서 성장인자가 aluminum 복합체에 결합하여 촉진하는 것으로 알려져 있다<sup>34)</sup>.

이외에도 점막의 손상 후 주위 상피세포의 이동에 의해 손상부위가 덮히고(Restitution<sup>35)</sup>, 점막세포가 증식하여(epithelial cell growth<sup>36)</sup> 손상부위를 회복시킨다. 이러한 과정은 여러 성장인자(EGF, TGF- $\alpha$ , IGF-I, gastrin)에 의해 영향을 받을 수 있다<sup>37)</sup>. 이러한 점막세포손상이 적절히 복구되지 못하여 기저막에 손상이 생기게 되며 이런 병변의 치유과정이 적절치 못하면 만성 소화성궤양이 발생하게 된다.

## 7. 소화성궤양과 NSAIDs

NSAID는 전세계적으로 가장 많이 이용되는 항염증제제의 하나로서, 그 부작용으로는 여러 가지가 있지만 그 중 위장관에 대한 부작용이 가장 많이 알려져 있다. 그 작용기전으로는 cyclooxygenase 억제에 의한 것과 cyclooxygenase와는 관계없이 국소적 점막 독성 작용에 의한 것으로 크게 2가지가 있다.

### 1) Cyclooxygenase(COX) 억제

cyclooxygenase는 arachidonic acid로부터 염증반응의 매개물인 prostaglandin(PG)과 thromboxane을 생성하는 효소로서 NSAID에 의한 이 효소의 억제는 각종 염증반응을 억제하면서 동시에 위장관에서 prostaglandin의 생성을 억제하게 된다. PG는 위장관 점막 보호에 매우 중요한 작용을 하며, 점막 bicarbonate생성촉진, 점막 점액 분비 촉진, 점막 혈류 증강, 위점막 방어층 손상 억제, 세포증식 촉진, 세포내 이온전달과정의 촉진, c-AMP생성 촉진, surface active phospholipid 생성 촉진, 위점막 Sulfhydryl compound의 유지, 세포막 및 lysosome의 안정화 등의 여러 점막 보호 작용이 있다. 그러므로 점막내 PG 생성의 억제는 점막손상의 중요 요인이며, 실험에서도 PG의 전처치는 NSAID에 의한 손상을 억제할 수 있었다<sup>38)</sup>. cyclooxygenase에는 COX-1과 COX-2의 2가지가 있으며 COX-2는 cytokine이나 endotoxin에 의해 유도되는 효소이고 COX-1은 항상 발현되는 효소이다. 보통의 NSAID는 이 두가지 효소를 모두 억제하게 되지만 COX-2만을 선택적으로 억제하는 NSAID는 위장관의 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각되고있다<sup>39)</sup>. 그리고 nitric oxide를 지닌 nitric oxide-NSAID 복합체의 개발도 위장관 손상을 억제할 것으로 보고되고 있다<sup>40)</sup>.

### 2) 국소적 독성 작용

NSAID 복용에 의한 초기 점막손상은 직접적인 국소적 손상에 의한 것으로 생각된다. aspirin 복용 수분내에 상피세포의 탈락과 함께 Na과 H이온에 대한 점막투과성이 높아지게 되는데 이는 transmucosal potential difference의 감소에 의한 것으로 알려져 있고, 이는 cyclooxygenase억제와는 관계없다.

NSAID는 약산으로서 위산에서는 이온화되지 않으므로 지용성으로 위점막 상피세포막을 통과할 수 있다. 일단 세포내로 들어간 후 세포내 중성 pH는 NSAID를 이온화시켜 수용성상태로 변화시켜 세포내에 갇히게 되므로 NSAID는 세포내 고농도로 축적되어 국소적 독성 작용을 나타내게 된다.

Enteric-coated NSAID는 복용 1-2주는 급성 위점막 손상을 적게 일으키지만 장기간 복용은 PG억제의 전신효과로서 동일한 위점막 손상을 유발하게 된다<sup>41)</sup>.

### 3) NSAID에 의한 손상의 복합적 기전

위의 중요한 두가지 기전외에도 NSAID에 의한 위장관 점막 손상에는 여러 인자들이 관여할 것으로 생각되며, 위산 분비 증가<sup>42)</sup>(calcium-mediated pathway), pepsinogen분비 증가<sup>43)</sup>, neutrophil과 intercellular adhesion molecule(ICAM)의 증가로 인한 염증세포 증가<sup>44)</sup> 등도 관여할 것으로 알려져 있다. 이처럼 NSAID에 의한 점막 손상은 복합적 기전에 의한 것으로 생각된다.

Corticosteroid는 아직 논란은 있으나 현재로서는 corticosteroid 단독으로는 소화성궤양의 뚜렷한 유발 위험 인자는 아니며, 다만 NSAID에 의한 궤양을 악화시키는 것으로 일부 알려져 있다<sup>45)</sup>.

## 8. 소화성궤양의 연관 질환과 기타 원인

*H. pylori*와 NSAID외에 가능한 소화성궤양의 원인으로는 acid hypersecretory syndrome에서 gastrin 증가에 의한 gastrinoma와 antral G cell hyperplasia, histamine의 증가로 인한 위산분비증가가 원인인 systemic mastocytosis, basophilia in myeloproliferative disorders등이 있다.

Virus에 의한 원인으로 십이지장궤양환자에서 HSV-1에 대한 항체가 증가되어 있고 궤양에서 HSV-1의 특이 단백질과 DNA가 발견된 것으로 궤양과의 관련성이

언급되고 있다<sup>46)</sup>. 그외 duodenal obstruction, vascular insufficiency, radiation-induced ulcer, chemotherapy-induced ulcer등이 알려져 있다.

### 9. 궤양의 위험인자들과 궤양 치유

**Alcohol** : 고농도의 술은 위점막 방어층에 손상을 주며, 점막 출혈등의 급성 위점막 병변을 일으키나, 이것이 위염이나 만성 소화성궤양을 일으킨다는 직접적인 증거는 없다<sup>47)</sup>. 위산분비에 대한 alcohol의 영향은 1-4%의 농도에서는 위산분비자극을 일으키고, 고농도에서는 위산분비에 영향이 없거나 감소시킨다<sup>48)</sup>. 적당량의 음주가 궤양치유과정을 지연시키는데에 대한 확실한 자료는 없지만, 포도주, 맥주, 커피 등은 강한 위산분비 촉진제로 알려져 있다.

**흡연** : 흡연은 궤양의 발생, 지속, 재발, 합병증 등 모든 과정에 관여하는 매우 중요한 위험인자로 알려져 있다. 역학적 연구에서도 소화성궤양의 위험성이 흡연량에 비례하여 높고, 궤양치유를 감소시키며, 재발을 증가시키고, 합병증 및 사망률을 증가시킨다고 알려져 있다<sup>49, 50)</sup>.

**식이** : 아직 어떤 종류의 음식이 소화성궤양을 유발하거나 재활성화시킨다는 확실한 자료는 없는 상태이다. 필수지방산의 부족이 점막내 prostanoid와 관련하여 관

련성이 언급되었으나<sup>51)</sup> 아직 자료가 부족한 상태이고, 소화성궤양의 지역간 차이에 대한 원인으로서는 식이요소의 관련성이 추정되나 아직 자료가 제한적이다. Caffeine유무에 관계없이 coffee는 강한 위산자극제이나 아직 궤양자체에 대한 직접적인 유발위험인자라는 증거는 없다. 궤양치유과정 및 재발에 특별한 음식이 영향을 미친다는 증거는 없으나 증상을 유발하는 음식은 피하는 것이 좋다. 식이방법의 변화가 궤양치유를 촉진시킨다는 증거도 없으나, 밤에 섭취하는 음식은 nocturnal acid secretion을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 우유는 칼슘과 단백질 성분에 의한 강한 위산 분비촉진 기능을 가지고 있으므로<sup>52)</sup> 주의해야 한다.

**정신적 요인** : 이 분야에 대해서 아직 논란이 많으며, 궤양의 병인이 여러 복합적 요인에 의한 것이므로 정신적 요인은 일부에서 작용할 것으로 여겨진다. 정신적 스트레스가 위장관기능에 영향을 미친다는 것은 잘 알려진 사실이고 실제 심한 장기간의 스트레스에 노출시 십이지장궤양의 발생이 증가한다고 알려져 있으며<sup>53)</sup>, 이런 정신적 스트레스는 외부 스트레스의 강도보다 개인의 스트레스에 대한 반응이 더 중요할 것으로 생각되고 있다. 위산 분비에 있어 스트레스에 의한 분비 촉진과 스트레스 해소후 위산분비의 정상화도 이미 알려져 있고<sup>54)</sup>,

Table 2. Causes of refractory and recurrent ulceration

#### **Persisting *H.pylori* infection**

Poor compliance  
Resistant organism  
Inadequate *H.pylori* regimen

#### **Persisting or Recurrent Ulcer, No *H.pylori***

False negative *H.pylori*  
Continued of undiscovered NSAID use  
Delayed healing :  
Dense fibrosis  
Heavy smoking  
Giant ulcer  
Inadequate inhibition of acid secretion  
Antisecretory drug tolerance or resistance  
Hypersecretory state: gastrinoma, antral G cell hyperfunction, idiopathic hypersecretory DU.  
Uncommon forms of peptic ulcer  
Non-peptic ulcer: cancer, Crohn's, other infections

#### **Persisting Symptoms, No ulcer**

Another diagnosis  
Irritable gut

이는 아마 미주신경을 통해 일어날 것으로 생각된다. 또한 위산과 관계없는 기전에 의해 위 및 십이지장의 점막 손상을 증가시킬 수도 있으며<sup>35)</sup>, 스트레스 노출의 기간이 길수록 위점막의 손상 정도는 증가하는 것으로 보고되고 있고, 궤양치유과정 지연에 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>36)</sup>. 정신적 요인과 궤양의 연관성은 다요인적이고 여러 요인과 복합적 관계를 이룬다. 따라서 정신적 요소가 이미 잘 알려진 병태생리적 기전과 어떤 상관관계가 있는 지에 대해 많은 연구가 필요하다.

**NSAIDs** : NSAID는 궤양을 유발하기도 하지만, *H. pylori*에 의한 궤양의 위험요소를 악화시키는 것으로 알려져 있다. NSAID를 사용하는 도중 발생한 궤양은 NSAID를 중단하면 궤양치료제에 매우 잘 치유된다. 비록 NSAID를 계속사용하면서도 치유과정이 일어나지만 위산억제의 효과를 감소시키게 된다.

**위산분비** : 논란이 있지만 치료전 위산분비량이나 혈청내 pepsinogen I의 증가등이 재발과 관련이 있다는 보고가 있다. Gastrinoma에서는 위산분비억제가 주된 치료목표이며, 십이지장궤양 치유와 위산분비억제의 상관성에 대해 보고되어 왔다.

**궤양크기** : 제산제에 대한 반응으로 크기에 관계없이 3mm/wk의 속도로 치유과정이 일어나므로 크기가 큰 궤양일수록 늦게 치유된다.

**나이 및 성별** : 여자이고 젊을수록 치유과정이 빠르고, 나이가 많을수록 치유가 늦고 출혈이 더 많은 것으로 알려져 있다. 그리고 젊어서부터 시작되거나 가족력이 있을수록 치유과정이 늦다.

궤양치유에 영향을 주는 요소로는 Table 2와 같이 많은 요소들이 있으며, 이들은 재발성 및 난치성 궤양의 원인이기도 하다.

### 소화성 궤양의 치료

우선 *H. pylori* 감염여부를 확인하여, 적절한 요법의 제균치료를 하여야 한다. 합병증이 없는 *H. pylori* 소화성궤양의 경우 적절한 제균치료후 Figure 2.의 위험인자가 없는 무증상의 환자에 대해서는 더 이상의 치료는 필요하지 않다. 제균치료후의 소화성궤양이나 *H. pylori* 음성의 소화성궤양에서는 Figure 2.의 영향을 미치는 요인의 유무가 앞으로 치료방향을 결정하는데 도움을 주며, 재발위험성이나 치유를 저해하는 요인이 없는 경우는 4-6주의 치료로 충분하다. 더 오랜 기간의 치료로 추

가적인 치유효과도 있겠지만 더 이상 증상이 없고 합병증이 없는 한 그 이점에 대해서는 의문이다. 그러나 재발위험성과 치유를 저해하는 인자가 있는 경우는 더 연장된 치료나 유지요법이 필요할 수 있다.

일반적으로 이용되는 궤양치료제들은 치료에 있어 약간의 차이는 있지만 합병증이 동반되지않은 경우 그 차이에 대한 임상적 중요성은 별로 없다. 그리고 여러 궤양치료제의 복합처방은 치유율을 도우는데 의미가 없으며, NSAID, 흡연, 과음, 스트레스 등의 궤양치유를 저해하는 요인들은 가능하면 피하도록 한다.

지금까지 소화성궤양에 대한 음식물의 영향은 아직까지도 불분명한 것이 많다. 단백질성 음식은 산의 중화능력을 가지고 있으나 동시에 산분비자극제의 역할을 하며, 탄수화물은 중화력은 적으나 산분비자극이 심하지가 않다. 궤양치유과정 및 재발에 특별한 음식이 영향을 미친다는 증거는 없으나 규칙적인 식사습관이 좋고 증상을 유발하는 음식은 피하는 것이 좋다<sup>57-59)</sup>. 우유, 커피 등은 위산분비촉진 기능을 가지고 있으므로 주의해야 한다.

### 1. *H. pylori*와 궤양치료

소화성 궤양의 치료는 H2차단제의 사용에 힘입어 괄목할 만한 발전을 이루었으나 치유는 되어도 유지요법을 하지 않으면 재발률이 높은 것이 가장 큰 문제로 지적되어 왔다. 유지요법을 하지 않는 경우 치료후 1년 뒤 재발률은 50-80%로 매우 높은 데 *H. pylori* 제균을 하면 재발률은 10%이내로 현저히 감소한다. 소화성궤양환자에서 *H. pylori* 제균치료를 하면 재발을 줄일수 있고, 기존의 위산분비억제제를 사용하지 않고 항균제만으로 궤양치료 및 재발방지가 가능하였으며<sup>60)</sup>, *H. pylori*감염으로 발생한 위점막의 여포도 소실되고 *H. pylori* 감염에 의한 이상병태 즉 혈청 gastrin치, pepsinogen치, somatostatin치가 제균후 정상으로 회복되며, 염증조건 및 변성되지 않은 재생성 변화도 소실된다. 십이지장궤양의 재발률은 *H. pylori*가 성공적으로 제균되면 60-100%에서 5% 이내로 감소하는 것으로 보고되고 특히 출혈성 궤양의 경우 *H. pylori* 박멸이 재출혈을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>61)</sup>. 그러므로 소화성궤양에서 *H. pylori* 감염에 대한 박멸치료는 논란의 여지가 없다.

1990년 Sydney에서 열렸던 세계소화기학회에서 NSAID를 사용하지 않은 소화성궤양환자에서 *H. pylori*

**Table 3. Recommended first-line therapy in Korea, 1998**

Regimen	Dose/day	Duration(weeks)
PPI*+AMO+CLA	Standard dose* x 2	1-2
	1000 mg x 2	
	500 mg x 2	
PPI*+AMO+MET	Standard dose* x 2	1-2
	1000 mg x 2	
	500 mg x 2	

PPI, Omeprazole 20 mg or Lansoprazole 30mg or Pantoprazole 40mg; AMO, Amoxicillin; CLA, Clarithromycin; MET, Metronidazole.

**Table 4. Recommended therapy in case of first-line failure in Korea, 1998**

Regimen	Dose/day	Duration (weeks)
PPI*+BIS+MET+TET	Standard dose* x 2	1
	DeNol 120 mg x 4	
	400-500 mg x 3	
	500 mg x 4	

BIS, Bismuth preparation; TET, Tetracyclin.

를 박멸하는 것이 소화성궤양의 치료에 도움이 된다는 의견이 대두되었고, 공식적인 합의 도출은 1994년 NIH에서 *H. pylori*의 치료대상자를 명시하는 것으로 시작하여 1996년 유럽, 1997년 아시아-태평양 지역에서 각각 합의도출을 위한 회의를 거쳐 치료지침을 마련하고 있다. 대한 *H. pylori*연구회에서도 우리나라 실정에 맞는 *H. pylori*의 치료지침을 발표하였으며, 미국 NIH, 유럽 및 아시아 태평양 지역의 합의에서처럼 위궤양과 십이지장궤양의 활동성 또는 반흔을 포함한 모든 궤양환자에서 *H. pylori* 감염이 확인되면 치료한다는 원칙이 정해졌다.

초기의 약제로서 궤양치료를 사용되던 전통적 3제요법(bismuth제제, tetracycline, metronidazole)이 사용되었으나 치료효과가 높았던 반면 부작용이 심하여 치료적용범위가 제한되었다. 그후 proton pump inhibitor (PPI)와 한가지 항생제로 치료하는 방법이 소개되었는데 추적검사결과 세균박멸률이 떨어져 지금은 거의 사용되지 않고 있다. 최근에는 PPI와 두가지 항생제를 병용하는 치료가 주를 이루고 있다. 그외에도 ranitidine bismuth citrate를 근간으로 하는 3제요법, bismuth를 근간으로 하는 3제요법에 PPI를 추가하는 4제요법등이 있다<sup>(32)</sup>.

유럽이나 아시아 태평양의 합의도출에서처럼 국내에서도 PPI를 근간으로 하는 3제요법이 첫단계치료 처방

으로 가장 적합한 것으로 판단되었고, 국내에서 분리된 *H. pylori*의 metronidazole에 대한 내성률이 비교적 높은 것으로 보고되고 있어 PPI 3제요법 중 metronidazole이 포함되지 않는 PPI, clarithromycin, amoxicillin 조합의 1주 또는 2주 투여가 가장 적합하다고 결정되었다(Table 3). 이 조합은 90%이상의 치료률을 보이면서 복용이 간편하고 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 첫단계 치료가 실패할 경우에는 제 4제요법(PPI, bismuth, metronidazole, tetracycline)의 1주 투여가 적합한 약제 처방으로 합의되었다(Table 4).

## 2. NSAID에 의한 소화성궤양의 치료

### 1) 일반적 치료원칙

NSAID에 의한 소화성궤양의 치료 단계에서 두가지 중요한 단계가 있는데 첫째, NSAID 투여를 중단하거나 그 용량을 줄이는 것이고 둘째는 *H. pylori* 감염유무 확인 및 그 치료이다. NSAID를 계속 사용시 일반적인 H<sub>2</sub>수용체 길항제에 의한 치료에 대해 치유과정이 지연되는 것으로 알려져 있으며<sup>(33)</sup>, 아직 자료는 충분치 않지만 PPI를 투여할 경우는 궤양의 치유과정이 NSAID의 계속적인 사용에 의해 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다<sup>(33)</sup>. NSAID에 의한 궤양의 치료시 가능하면 NSAID는 중단하는 것이 바람직하며 *H. pylori*감염이 있을 경우는 제균치료를



해야한다. NSAID가 계속 사용되어야 할 경우 합병증이 없는 경우는 일반적인 H<sub>2</sub> 수용체 길항제에 의해 치유될 수 있지만, 합병증이 동반되거나 크기가 크거나 난치성 궤양의 경우에는 아직 충분한 자료가 필요하지만 하루 1회 또는 2회 투여의 PPI치료를 고려해 볼 수 있다.

## 2) NSAID궤양의 예방

NSAID사용에 의한 궤양과 합병증을 증가시키는 위험인자로 70세이상의 노령, 궤양의 과거력, corticosteroid나 항응고제를 같이 투여할 경우 등이 알려져 있다.

**Prostaglandins** : Misoprostol(200 µg q.i.d.)이 NSAID에 의한 소화성궤양의 예방을 위한 약제로 인정되어 있으며<sup>64)</sup>, 설사나 복통의 부작용이 있으나 일시적일 수 있으며, 투여시작시 저용량부터 시작하면 줄일 수 있는 부작용이다. 저용량에서는 효과가 적으므로 높은 용량사용이 바람직하며, misoprostol 200 µg q.i.d.의 투여로 NSAID에 의한 궤양의 합병증을 약 40%줄였다고 보고하고 있다<sup>65)</sup>.

**위산분비억제제** : misoprostol 예방에 실패하거나 부작용으로 투여할 수 없는 경우의 예방에 대해 효과가 인정된 약제는 아직 없다. 고용량의 H<sub>2</sub> 수용체 길항제의 투여에서는 효과가 있을 지라도 통상적인 용량의 H<sub>2</sub> 수용체 길항제에는 예방효과가 없는 것으로 알려져 있다. 아직 NSAID에 의한 궤양 합병증의 예방에서 PPI의 역할이 규명되지는 않았지만 고용량의 H<sub>2</sub> 수용체 길항제나 misoprostol 투여중 발생한 소화성궤양이나 NSAID가 계속 사용되어야 할 경우 PPI가 이용될 수 있다. 일부 보고에서는 PPI가 H<sub>2</sub> 수용체 길항제나 misoprostol보다 궤양예방에 효과적이라는 보고가 있다<sup>66)</sup>.

NSAID사용으로 인한 손상을 예방하기위한 일반적인 견해로는 아세트아미노펜과 같은 진통제의 사용, 최소용량의 NSAID사용, 스테로이드와의 병합투여 금지, misoprostol 병합투여, 비교적 위험성이 적은 NSAID의 사용 등이 알려져 있다. NSAID를 사용하는 모든 환자에서 예방을 위한 약제 투여가 적응증이 되는 것은 아니며, 위에서 언급한 위험인자를 고려하여 투여하여야 할 것이다. 최근에는 NSAID의 부작용을 줄일수 있는 시도로 NO-releasing NSAID, selective COX2 inhibitor등이 연구되고 있다. 연구에 의하면 NO-releasing NSAID는 NO에 의한 점막혈류 유지 및 점막 방어 효과를 통해 궤양치유를 촉진하는 것으로 알

Low risk Routine Rx	High risk extra effort
Intermittent symptom	Frequent recurrences
Nonsmoker	Refractory ulcer Hx
Discontinued NSAIDs	Smoking, especially heavy
Uncomplicated	Hx of complication
Easy healing	Continued NSAIDs/ASA
	Giant ulcer
	Anticoagulant Rx
	Deformity, scarring
	Elderly, comorbidity
	Acid hypersecretion
Intermittent therapy No maintenance	Maintenance full-dose therapy

Figure 2. Predictors of ulcer recurrence and healing.

려져 있고, COX2에 대한 선택성이 높은 nabumetone은 다른 NSAID에 비해 궤양발생 및 그 합병증이 적은 것으로 일부 보고되고 있다<sup>67)</sup>.

## 3) H. pylori와 NSAID의 상관관계

앞에서도 언급하였지만 H. pylori와 NSAID사용이 소화성궤양의 가장 많은 원인으로 알려져 있으며 일부 보고에서는 NSAID 투여후 발생한 궤양 환자의 약 1/2에서 H. pylori감염이 있는 것으로 보고하고 있다<sup>68)</sup>. H.pylori에 감염된 환자에서 NSAID 복용중 궤양이 생긴 경우엔 물론 H. pylori 제균요법을 시행하여야 한다. 그러나 NSAID에 의한 소화성 궤양의 예방목적으로 H. pylori 제균요법을 시행하여야 하는가에 대해서는 논란이 많은 실정이다. NSAID를 장기간 사용할 때 H. pylori에 감염된 환자가 감염되지 않은 환자에 비해 궤양의 발생률이 높다는 보고가 있으며, 최근 조사보고에서는 NSAID 복용시 H. pylori를 박멸시킨 환자에서 궤양의 발생률을 18.8% 줄일 수 있었다는 보고가 있다<sup>69)</sup>. 그러나 아직 NSAID를 복용하는 모든 환자에서 소화성 궤양의 예방 목적으로 H. pylori를 박멸해야 하는가에 대해서는 효율성 등에 대해 완전한 검토가 이루어지지 않은 상태이다.

## 3. 소화성궤양의 약물요법

### 1) 약제에 대한 생체반응

흔히 이용되고 있는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제들은 대부분 비

슷한 최대억제 효과를 나타내지만, 작용시간이 다르므로 투여시간에 따라 위산 분비억제의 시기는 다양하다. 일반적으로 밤에 1회 투여하는 방법은 낮동안의 위산분비억제의 효과는 적게 된다. PPI의 경우는 작용시간이 길므로 omeprazole의 경우 하루 20mg 1회로 주,야간 모두 약 90%의 위산 분비 억제 효과가 있으며, 하루 40mg의 용량은 주간에 94%, 야간에 99%의 위산분비 억제 효과를 나타낸다고 알려져 있다. H<sub>2</sub> 수용체 억제제의 경우 음식물에 의한 위산분비 촉진에 대한 억제 효과도 용량과 시간에 따라 차이가 있으며, 저용량일 경우엔 음식물에 의한 위산분비를 억제하지 못하게된다. 특히 난치성 궤양이나 역류성 식도염의 경우 중요한 부분이 될 수 있다. PPI제제의 경우 작용시간이 길고 위산분비의 최종단계를 억제하므로 음식물에 의한 위산분비 촉진의 영향은 적은 것으로 알려져 있다.

위산분비 억제제(H<sub>2</sub> 수용체 억제제)에 대한 tolerance와 rebound는 개인마다 차이가 있지만 일부 궤양환자에서는 의미가 있을 수 있을 것으로 생각된다. H<sub>2</sub>수용체 억제제에 대한 tolerance는 야간의 위산분비와 pentagastrin자극 위산분비에 대해 감소된 효과를 보이는 경우로 치료후 약 7일 정도에 생길 수 있다<sup>70)</sup>. 위산분비의 rebound 현상은 H<sub>2</sub> 수용체 길항제치료 1-9개월후 투약중지시 2일 정도후에 잘 나타나며 야간 위산분비와 음식물에 의한 위산분비에서 정상 이상의 증가소견을 보인다<sup>71)</sup>. 이런 tolerance나 rebound 소견의 기전으로는 histamine에 독립적인 위산분비 자극전달계의 up-regulation과 somatostatin에 의해 조절되는 억제 전달계의 down-regulation 등이 가능한 가설로 연구 되어 왔으며 muscarinic pathway나 hypergastrinemia 등의 관련보고가 있다<sup>72)</sup>. 장기간의 omeprazole 치료후에도 투약중지후의 rebound acid hypersecretion소견이 보고되었으며, 비록 그 정도가 약하고 일시적이라도 소화성궤양질환의 악화에 기여할 수도 있다<sup>73)</sup>.

여러 종류의 H<sub>2</sub> 수용체 길항제(cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine) 치료에 대해 십이지장궤양의 경우 4주후 약 70-80%, 8주후 약 87-94%의 치유율을 보인다고 알려져 있다. 그리고 하루 20-40mg의 omeprazole을 사용할 때 2주에 63-93%, 4주에 80-100%의 치유율을 보이며, 통상적 용량의 H<sub>2</sub>수용체 길항제보다 치유율이 빠르다. 위궤양에서도 비슷한 소견이지만 H<sub>2</sub> 수용체 길항제에 비한 PPI제제의 치유율 증강조건이

십이지장궤양만큼 높지는 않다.

그외 중간 또는 고용량의 제산제나 sucralfate( 1g, 하루 4회)도 H<sub>2</sub> 수용체 길항제에 비교할 만한 치유율을 보인다. Prostaglandin제제도 위산분비억제 기능을 통해 궤양치유 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

## 2) 난치성 궤양

일반적으로 궤양의 치유조건이 치료후 8-12주까지 뚜렷하지 않으면 난치성 궤양으로 생각하며, 치유되지 않고 남은 궤양의 정도는 치료기간과 역비례의 관계가 있다. 난치성궤양에 대한 위험인자로는 Table 2.에서와 같이 여러 요인이 있을 수 있다.

진단적 접근으로는 내시경적 조직검사를 통해 *H. pylori* 및 동반된 위염소견의 유무 판단과 궤양 변연과 기저부에서의 조직검사를 통한 악성궤양을 구별하는 것이 필요하다. *H. pylori* 및 동반된 위염소견이 없으면 NSAID에 의한 경우를 생각할 수 있으며, 양성모양을 지니고 치유과정을 보이는 악성궤양도 있으므로 조직검사에 의한 악성궤양의 변별은 매우 중요하다. 그리고 일단 난치성궤양이 진단되면 gastrinoma나 antral G cell hyperfunction의 유무 확인을 위해 공복시 혈청 gastrin 검사가 필요하다.

치료로서는 우선 *H. pylori* 감염이 있는 경우 제균요법이 필수적이고, 그외 궤양 치유를 지연할 만한 요인을 찾아(NSAID 복용, 흡연, gastrinoma 등, Table 2) 교정할 수 있는 것은 교정해야 한다. 그렇지 않은 경우로서 통상적인 H<sub>2</sub> 수용체 길항제를 사용했던 궤양의 경우 PPI제제가 효과적이며, omeprazole의 경우 40mg의 용량으로 시작해 볼 수 있다. 여러 궤양치료제의 복합치방의 효과를 지지하는 증거는 없으며, 오히려 PPI제제의 경우 다른 위산 분비억제제에 의해 그 효과가 저해될 수 있다. 치료후 추적 관찰로는 일반적으로 약 8주간의 추가적인 치료 후 내시경 검사를 통한 확인이 필요하다.

## 3) 궤양의 재발

궤양재발에 관련된 요인으로는 앞에서 언급한 궤양을 지연시키는 요인들의 대부분이 해당되며(Fig 2), NSAID와 *H.pylori* 감염이 가장 중요한 교정할 수 있는 요인이며 이들의 교정이 우선적이라 하겠다.

궤양재발과 관련되어 치유과정의 "Quality"가 언급되어 왔다. 궤양치유의 질은 정상 상피구조의 회복 정도

를 의미한다<sup>74)</sup>. 상피화과정과 육안적인 치유에도 불구하고, 심한 염증조건, 위선조직의 소실, 용모의 소실 등은 회복과정에서 좋지 않은 조직학적 소견이다<sup>71)</sup>. 이러한 소견들이 궤양의 재발에 관련하는 중요한 소견이다<sup>71)</sup>. 즉 불완전하게 치유된 궤양 반흔(partial epithelialization, hyperemic friable scar, red scar)은 완전히 치유된 궤양 반흔(white scar)에 비해 재발율이 더 높다<sup>75)</sup>. 이와 같이 궤양은 치료속도보다 반흔의 질이 중요하며 이를 위하여는 prostaglandin유도체나 활성산소 중화제와 같은 방어인자 증강제의 병용이 추천되고 있다.

## REFERENCES

- Kreiss C, Blum AL: *Epidemiology and risk factors of gastroduodenal ulcer*. *Chirurg* 67:7, 1996
- 박인서 : 소화성궤양의 병태생리. 대한의학협회지 31(2) :121-128, 1988
- 박인서 : 한국의 *Helicobacter pylori* 감염. 대한내과학회지 53:S455, 1997
- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP: *The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease [Review]*. *Aliment Pharmacol Ther.* 9(suppl 2):59, 1995.
- 장명국, 김학양, 조병동 등 : 한국인의 위궤양 및 십이지장궤양에서 *H.pylori* 감염빈도. 대한내과학회지 52:457, 1997
- 최정용, 방춘상, 양영상, 박수현, 최명규, 최규용, 정인식: 한국에서의 *Helicobacter pylori* 감염빈도. 대한내과학회지 49 suppl 1: 11, 1995
- Levi S, Beardshall K, Playford R: *Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link*. *Lancet* I:1167, 1989
- Sipponen P: *Chronic gastritis and ulcer risk*. *Scand J Gastroenterol.* 25:193, 1990
- Sipponen P, Kekki M, Seppala K, Siurala M: *The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion*. *Aliment Pharmacol Ther.* 10(Suppl 1): 103, 1996
- Fiocca R, Villani L, Luinetti O, et al: *Helicobacter colonization and histopathological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer: A morphological approach to the study of ulcerogenesis in man*. *Virchows Arch Anat.* 420:489, 1992
- Sumii M, Summi K, Tari A, et al: *Expression of antral gastrin and somatostatin mRNA in H. pylori infected subjects*. *Am J Gastroenterology* 89:1515-9, 1994
- Khulusi S, Badve S, Patel P, et al: *Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: Role of Helicobacter pylori, gastric acid and ulceration*. *Gastroenterology.* 110: 452, 1996
- Wyatt JL, Rathbone BJ, Sobala GM, et al: *Gastric epithelium in the duodenum: Its association with Helicobacter pylori and inflammation*. *J Clin Pathol.* 43:981, 1990
- Han SW, Evans DG, El-Zaatari FAK, et al: *The interaction of ph, bile and Helicobacter pylori may explain duodenal ulcer*. *Am J Gastroenterol.* 91:1135, 1996
- Reigg SJ, Dunn BE, Blaser MJ : *Microbiology and pathogenesis of Helicobacter pylori*. In Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al(eds.), *Infections of the Gastrointestinal Tract*, New York, Raven Press, 1995, pp 535-550.
- Blaser MJ: *Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease*. *Aliment Pharmacol Ther.* 10(Suppl 1):73, 1996
- Grossman MI, Kirsner JB, Gillespie IE: *Basal and histologsimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer*. *Gastroenterology.* 45:14, 1963
- Blair JAI, Feldman M, Barnett C, et al: *Detailed comparison of basal and food-stimulated acid secretion rates and serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and normal subjects*. *J Clin Invest.* 79:582, 1987
- Merki HS, Fimmel CJ, Walt RP, et al: *Pattern of 24 hour intragastric acidity in active duodenal ulcer disease and in healthy controls*. *Gut* 29:1583, 1988
- Malagelada JR, Longstreth GF, Deering TB, et al: *Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer*. *Gastroenterology* 73:989, 1977
- Olbe L, Hamlet A, Dalenback J, Fandricks LA: *A mechanism by which Helicobacter pylori infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer*. *Gasroenterology* 110:1386, 1996
- Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A, et al: *Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of Helicobacter pylori and duodenal structure and function in humans*. *Gastroenterology* 110:705, 1996
- Stadelmann O, Elster K, Stolte M, et al: *The peptic gastric ulcer-histotopographic and functional investigations*. *Scand J Gastroenterol* 6:613, 1971
- Samloff IM, Stemmermann GN, Heibrun LK, Nomura A: *Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer*. *Gastroenterology* 90:570, 1986
- Parente F, Macono G, Sangaletti O, et al: *Behaviour of acid secretion, gastrin release, serum pepsinogen I, and gastric emptying of liquids over six months*

- from eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: A controlled study. *Gut* 37:210, 1995
- 26) Lam SK, Isenberg JI, Grossman MI, et al: *Rapid gastric emptying in duodenal ulcer patients. Dig Dis Sci.* 27:598, 1982
- 27) Kerrigan DD, Read NW, Houghton LA, et al: *Disturbed gastroduodenal motility in patients with active and healed duodenal ulceration. Gastroenterology* 100:892, 1991
- 28) Allen A, Cunliffe WJ, Pearson JP, Venables CW: *The adherent gastric mucus gel barrier in man and changes in peptic ulceration. J Intern Med* 228:83, 1990
- 29) Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA, et al: *Gastroduodenal mucus gel thickness in patients with H. pylori: A method for assessment of biopsy specimens. Am J Gastroenterol* 86:729, 1991
- 30) Chen MC, Chang A, Buhl T, et al: *Apical acidification induces paracellular injury in canine gastric mucosal monolayers. Am J Physiol* 267:G1012, 1994
- 31) Kanoko K, Guth PH, Kaunitz JD: *Na/H exchange regulates intracellular pH of rat gastric surface cells in vivo. Pflugers Arch.* 421:322, 1992
- 32) Kamada T, Kawano S, Sato N, et al: *Gastric mucosal blood distribution and its changes in the healing process of gastric ulcer. Gastroenterology* 84:1541, 1983
- 33) Szabo S, Folkman J, Vatty P, et al: *Accelerated healing of duodenal ulcers by oral administration of a mutein of basic fibroblast growth factor in rats, Gastroenterology* 106:1106, 1994
- 34) Konturek SJ: *New aspects of clinical pharmacology of antacids. J Physiol Pharmacol* 44(Suppl 1):5, 1993
- 35) Allen A, Flemstrom G, Garner A, Kivilaakso E: *Gastroduodenal mucosal protection[Review] Physiol Rev* 73:823, 1993
- 36) Wright NA, Pike CM, Elia G: *Ulceration induces a novel epidermal growth factor-secreting cell lineage in human gastrointestinal mucosa. Digestion* 46(Suppl 2):125, 1990
- 37) Chen MC, Lee AT, Soll AH: *Mitogenic response of canine fundic epithelial cells in short term culture to transforming growth factor alpha and insulinlike growth factor1. J Clin Invest* 87:1716, 1991
- 38) Robert A: *Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology* 77:761-767, 1979
- 39) Eversmeyer W, Poland M, DeLapp RE, Jensen CP: *Safety experience with nabumetone versus naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Am J Med* 95:10-18, 1993
- 40) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, et al: *Novel NSAID derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. Gastroenterology* 107:173-179, 1994
- 41) Silviso GR, Ivey KJ, Butt JH, et al: *Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic diseases on chronic aspirin therapy. Ann Intern Med* 91:517-520, 1979
- 42) Levine RA, Nandi J, King RL: *Non salicylate NSAID augment pre-stimulated acid secretion in rabbit parietal cells. Gastroenterology* 101:756-765, 1991
- 43) Lanas AI, Nerin J, Esteve F, Sainz R: *NSAID and prostaglandin effects on pepsinogen secretion by dispersed human peptic cells. Gut* 36:657-663, 1995
- 44) Wallace JL, McKnight W, Miyasaka M, et al: *Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. Am J Physiol.* 265:G993-998, 1993
- 45) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: *Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of NSAIDs. Ann Intern Med* 114:735, 1991
- 46) Kemker BP, Docherty JJ, De Lucia A, et al: *Herpes simplex virus: A possible etiologic agent in some gastroduodenal ulcer disease. Am Surg* 58:775, 1992
- 47) Friedman GD, Siegel AB, Seltzer CC: *Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. NEJM* 290:469, 1974
- 48) Singer MV, Leffman C, Eysselein VE, et al: *Action of ethanol and some alcoholic beverages on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. Gastroenterology* 93:1247, 1987
- 49) Stemmermann GN, Marcus EB, Buist AS, and MacLean CJ: *Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk: A prospective study of Japanese men in Hawaii. Gastroenterology* 96:1419, 1989
- 50) Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT: *Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. Gastroenterology* 85:871, 1983
- 51) Grant HW, Palmer KR, Riermesma RR, Oliver MF: *Duodenal ulcer is associated with low dietary linoleic acid intake. Gut* 31:997, 1990
- 52) Ippoliti AF, Maxwell V, Isenberg JI: *The effect of various forms of milk on gastric acid secretion: Studies in patients with duodenal ulcer and normal patients. Ann Intern Med* 84:286, 1976
- 53) Goulston KJ, Dent OF, Chapuis PH, et al: *Gastrointestinal morbidity among World War II prisoners of war: 40years on. Med J Aust* 143:6, 1985
- 54) Peters MN, Richardson CT: *Stressful life events, acid hypersecretion, and ulcer disease. Gastroenterology* 84:114, 1983

- 55) Weiner H: From simplicity to complexity (1950-1990): The case of peptic ulceration-II. Animal studies. *Psychosom Med* 53:491, 1991
- 56) Mason JB, Moshal MG, Naidoo V, Schlemmer L: *The effect of stressful life situations on the healing of duodenal ulceration. South Afr Med J* 60:734, 1981
- 57) 박인서 : 소화성궤양의 식이요법. *대한의학협회지* 23(6): 471-474, 1980
- 58) Park IS: *Peptic ulcer: Is diet therapy beneficial? Medical Progress* 7:23, 1985
- 59) 박인서 : 식이인자: 소화성궤양 및 염증성 장질환을 중심으로, 진단과 치료 10(7):779-782, 1990
- 60) Sung JJ, Chung SC, Ling TK, et al: *Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with H.pylori. NEJM* 332:139-142, 1995
- 61) Sander JO, Zanten VV, Sherman PM, et al: *H.pylori new developments and treatments. Canadian Med Assoc J* 156:1565-1574, 1997
- 62) 박인서 : *Helicobacter pylori* 감염. *대한내과학회지* 56(5):661-663, 1999
- 63) Walan A, Bader J, Classen M, et al: *Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients wit benign gastric ulcer. NEJM* 320:69, 1989
- 64) Graham DY, White RH, Moreland LW, et al: *Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Ann Intern Med* 119:257, 1993
- 65) Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: *Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis recieving NSAID. Ann Intern Med* 123:241, 1995
- 66) Hawky CJ, Swannell AJ, Eriksson S, et al: *Lower frequency of gastroduodenal ulcers and erosions and dyspeptic syptoms in NSAID users during maintenance with omeprazole compared to ranitidine. Gastroenterology* 110:A131, 1996
- 67) Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K: *Cyclooxygenase-2 inhibitors: A new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. Gastroenterol Clin North Am* 25:363, 1996
- 68) Laine L, Marin-Sorensen M, Weinstein WM: *NSAID-associated gastric ulcers do not require H. pylori for their development. Am J Gastroenterol* 87:1398, 1992
- 69) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al: *Randomised trial of eradication of H. pylori before NSAID therapy to prevent peptic ulcers. Lancet* 350(9083):975-979, 1997
- 70) Wilder-Amith CH, Ernst T, Gennoni M, et al: *Tolerance to oral H2-receptor antagonists. Dig Dis Sci* 35:976, 1990
- 71) el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, et al: *Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. Am J Gastroenterol* 91:355, 1996
- 72) Kohn A, Annibale B, Prantera C, et al: *Reversible sustained increase of gastrin and gastric acid secretion in a subgroup of duodenal ulcer patients on long-term treatment with H2 antagonists. J Clin Gastroenterol* 13:284, 1991
- 73) Weinstein WM, Ippoliti AF, Lee SW, et al: *Acid hypersecretion parietal cell hyperplasia and endoscopic change after withdrawal of long term high-dose omeprazole therapy. Gastroenterology* 110:A294, 1996
- 74) Pan S, Liao CH, Lien GH, Chen SH: *Histological maturity of healed duodenal ulcers ad ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine. Gastroenterology* 101:1187, 1991
- 75) Takemoto T, Namiki M, Ishikawa M, et al: *Ranitidine and sucralfate as maintenance therapy for gastric ulcer disease: Endoscopic control an assessment of scarring. Gut* 30:1692, 1989