

## 헬리코박터 제균 치료 후 위 점막의 조직학적 변화

백규현, 김범진, 김재규  
중앙대학교 의과대학 내과학교실

### Histological Changes of Gastric Mucosa after *Helicobacter pylori* Eradication

Kyu Hyun Paik, Beom Jin Kim, Jae Gyu Kim

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The aim of this study was to evaluate whether *Helicobacter pylori* eradication could improve histologic findings of gastric mucosa.

**Materials and Methods:** One hundred thirty two *H. pylori* infected patients were evaluated for histologic findings. Biopsy specimens from antrum and corpus were taken before and 7 weeks after *H. pylori* eradication therapy. Before and after eradication, *H. pylori* status was determined by biopsy, rapid urease test and urea breath test. Histologic findings were classified as mild, moderate, or severe according to the updated Sydney classification.

**Results:** The scoring of *H. pylori* density, activity and gastric atrophy was found significantly decreased in *H. pylori* eradicated groups after 7 weeks, while no significant change was found in *H. pylori* non-eradicated groups. Intestinal metaplasia wasn't improved in neither *H. pylori* eradicated group or *H. pylori* non-eradicated group.

**Conclusions:** It can be suggested that improvement of *H. pylori* density, activity and gastric atrophy may occur after eradication of *H. pylori*. To see the positive effects of eradication therapy, a longer follow-up duration might be needed. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2013;13:229-234**)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Eradication; Atrophy; Intestinal metaplasia

## 서론

*Helicobacter pylori*는 위장관 질환의 중요한 원인으로, 십이지장궤양 환자의 90~95%, 위궤양 환자의 60~80%에 *H. pylori* 감염률을 보인다.<sup>1</sup> 또한 대규모로 이루어진 한 연구에서 *H. pylori* 감염과 위암의 발생 사이에 밀접한 관련성이 있다는 것을 제시하였는데 *H. pylori*에 감염되지 않은 환자에 비해 *H. pylori*에 감염된 환자에서 위암 발생률이 6배 이상 높게 보고되었다.<sup>2</sup> 이후 *H. pylori* 감염환자에서 위암 발생이 높아지는 기전에 대해서는 여러 연구를 통해 제시되어 왔으며 현재는 단계 과정, 즉 위축성 위염(atrophic gastritis), 장상피화생(intestinal metaplasia), 이형성증(dysplasia)을 거쳐 최종적으로 위암으로 진행한다고 알려진다.<sup>3,4</sup>

*H. pylori* 제균 후 점막 염증세포침윤이 소실되는 것은 여러 연구에서 관찰되었으며 최근에는 조기 위암 환자의 내시경적

절제술 시행 후 예방적으로 *H. pylori* 제균요법을 시행하는 것이 효과적이라는 보고도 있다.<sup>5</sup> 그러나 여전히 *H. pylori* 제균 치료 후에 활성도, 위점막 위축이나 장상피화생이 호전되는지에 대해서는 논란의 여지가 있는 상태이다. 이에 본 연구에서는 *H. pylori* 제균한 환자들을 후향적으로 연구하여 위의 조직학적 변화에 어떤 영향을 미치는지를 Sydney system에 따라 평가하였다(Table 1).<sup>6</sup>

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2002년 3월부터 2011년 2월까지 심와부 통증, 속쓰림, 상복부 불쾌감, 소화 불량 등의 증상으로 중앙대학교병원에 내원한 18세 이상의 성인 남녀 중 상부위장관 내시경검사를 통해 *H. pylori* 감염이 확인된 환자를 대상으로 하였다. 그 중에서 제균요법 전후로 조직검사를 모두 시행한 141명을 선정하였고 본 연구를 시작하기 4주 이내에 bismuth 제제, H2 blocker 또는 proton pump inhibitor를 복용한 경우, 위암 또는 mucosa-associated lymphoid tissue 림프종이 진단된 경우를 제외하고 총 132명을 대상으로 하였다.

Received: July 9, 2013 Accepted: August 16, 2013

Corresponding author: Jae Gyu Kim  
Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 84, Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-861, Korea  
Tel: +82-2-6299-3147, Fax: +82-2-6299-1137, E-mail: jgkimd@cau.ac.kr

## 2. 연구방법

모든 대상 환자에서 상부위장관 내시경검사를 시행한 후 *H. pylori* 감염 유무를 판정하였다. *H. pylori* 감염이 있는 환자에서는 1주일 동안 삼제(proton pump inhibitor, amoxicillin 및 clarithromycin) 병합요법으로 *H. pylori* 박멸 치료를 시행하였다. *H. pylori* 박멸 치료가 종료된 다음 6~8주 후에 다시 상부 위장관 내시경검사 및 urea breath test를 시행하여 삼제 병용 요법의 *H. pylori* 박멸 효과를 조사하였다. 본 연구는 중앙대학교 의학연구심의위원회에 의하여 승인되었다(C2012256(951)).

## 3. H. pylori 감염의 진단

유문륜으로부터 3 cm 이내의 전정부 소만과 대만에서 각각 위내시경 생검으로 조직을 채취하였고, 이어 위체부 분문부 8 cm 이내의 소만과 대만에서도 각각 조직을 생검하였다. 또한 전정부와 체부에서 추가로 조직을 채취하여 rapid urease test (Campylobacter-like organism, CLO test)를 시행하였다. CLO test와 조직학적 검사 중에서 한 가지가 양성이면 *H. pylori* 감염이 있는 것으로 판정하였다.

## 4. 조직학적 검사

각 부위에서 얻은 조직을 10% 중성 포르말린에 고정한 다음 hematoxylin-eosin 염색 및 modified Giemsa 염색을 시행하여 위염의 정도를 Sydney system에 따라 0에서 3까지의 4단계 등급으로 구분하였다(Table 1).<sup>6</sup>

염증의 활동성(activity)은 점막 고유층, 소와(foveola) 및 표층 상피에 있는 중성구의 밀도에 따라 등급을 구분하였다. 위축(atrophy)은 선(gland)의 소실 정도에 따라서 구분하였고, 장상피화생은 점막 내에서 장상피화가 진행된 정도에 따라서 구분하였다. *H. pylori* 집락도(density)는 *H. pylori*의 분포와 밀도에 따라서 등급을 나누었다.

## 5. H. pylori 박멸 치료의 효과 판정

1주일 동안의 삼제 병합 요법을 종료하고 6~8주 후에 다시 위내시경 검사를 시행하여 처음과 같은 방법으로 조직을 채취한 후 CLO test와 hematoxylin-eosin 염색 및 modified Giemsa 염색을 시행하여 *H. pylori*의 박멸 여부 및 Sydney system에 의한 위염의 정도를 조직학적으로 평가하였다. CLO test와 조직검사서 모두 음성이거나 요소 호기 검사에서 음성인 경우를 박멸된 것으로 판정하였다. 모든 조직 슬라이드는 환자의 내시경 소견, CLO test나 요소 호기 검사 결과 및 *H. pylori* 박멸 치료 여부를 모르는 한 명의 병리과 전문가가 판독하였다.

## 6. 통계분석

모든 값은 평균±표준편차로 나타냈다. 제균 성공군과 실패군을 나누어 제균 치료 전후의 조직학적 소견을 Sydney system에 기초하여 평가하였으며 이를 Wilcoxon-signed ranked test를 사용하여 제균치료가 조직소견의 향상을 가져오는지를 확인하였다.

**Table 1.** Definition and Grading for Each of the Histological Features to Be Graded in the Sydney System

Feature	Definition	Grading guideline
<i>Helicobacter pylori</i> density	Density of <i>H. pylori</i> overlying epithelium	0: no curved bacilli 1: scattered organism covering <1/3 of surface 2: intermediate numbers 3: large cluster or a continuous layer over >1/3 of surface
Activity	PMN infiltration of the lamina propria, pits or surface epithelium	0: difficult to find  1: <1/3 of pit and surface infiltrated 2: 1/3~2/3 of pit and surface infiltrated 3: >2/3 of pit and surface infiltrated
Atrophy	Loss of specialized glands from either antrum or corpus	0: absent 1: mild loss 2: moderate loss 3: severe loss
Intestinal metaplasia	Intestinal metaplasia of the foveolar or surface epithelium	0: absent 1: <1/3 of mucosa involved 2: 1/3~2/3 of mucosa involved 3: <2/3 of mucosa involved

PMN, polymorphonuclear neutrophil.

*H. pylori*의 집락도와 염증의 활동성, 위축 및 장상피화생의 정도 사이에 상관관계가 있는지는 Spearman's rank correlation coefficient를 사용하여 검정하였다.  $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

또한 위내시경 진단에 따른 조직 소견의 차이는 ANOVA test를 통하여 검정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특성

제균 치료 성공군 110명과 실패군 22명의 임상적 특성은 Table 2와 같았다.

치료 성공군의 평균나이는  $58.08 \pm 14.91$ 세였고, 남녀비는 2.54:1로 남자가 많았으며 평균 추적 기간은  $6.95 \pm 1.05$ 주이었다. 반면에 치료 실패군의 평균나이는  $57.27 \pm 13.89$ 세였고, 남녀비는 2.67:1, 평균 추적 기간은  $6.72 \pm 0.98$ 주였으며 평균 제균 요법 기간은  $6.81 \pm 0.90$ 일로 각각의 항목 모두 양 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P > 0.05$ ).

치료 시작 전 제균 치료 성공군의 50.0%는 아무런 증상이 없었으며 31.8%는 속쓰림, 14.5%는 소화불량, 4.0%는 구역감을 호소하였다. 반면에 치료 실패군은 54.5%가 무증상, 40.9%가 속쓰림을 호소하였지만 소화불량(1%), 구역감(0%)을 호소한

**Table 2.** Clinical, Endoscopic, Histological Characteristics of Patients before *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Characteristic (n=132)	Eradicated group (n=110)	Non-eradicated group (n=22)	P value
<b>Clinical features</b>			
Mean age (yr)	$58.08 \pm 14.91$	$57.27 \pm 13.89$	0.790
Gender (male/female)	81/29 (2.54:1)	16/6 (2.67:1)	0.863
Follow-up endoscopy after eradication (wk)	$6.95 \pm 1.05$	$6.72 \pm 0.98$	0.988
Duration of eradication (day)	$6.55 \pm 0.96$	$6.81 \pm 0.90$	0.095
<b>Endoscopic diagnosis</b>			
Gastric ulcer	61 (55.5)	13 (59.0)	0.803
Duodenal ulcer	34 (31.0)	4 (18.0)	
Gastric ulcer+ duodenal ulcer	11 (10.0)	4 (18.0)	
Gastritis	4 (3.5)	1 (5.0)	
<b>Symptoms at 1st endoscopy</b>			
No symptom	45 (34.1)	12 (54.5)	0.086
Epigastric soreness	62 (47.0)	9 (40.9)	
Dyspepsia	21 (15.9)	1 (4.6)	
Nausea/vomiting	4 (3.0)	0 (0)	

Values are presented as mean±SD or n (%).

환자는 적었다.

### 2. 내시경 진단

최초의 상부 위장관 내시경검사서서 치료 성공군은 위궤양이 61예(55.5%)로 가장 많았으며 십이지장 궤양 34예(31.0%), 위 궤양과 십이지장 궤양 모두 있는 경우 11예(10.0%), 위염 4예(3.5%)였다. 마찬가지로 치료 실패군에서도 위궤양이 13예(59.0%)로 가장 많았으며 십이지장 궤양 4예(18.0%), 위궤양과 십이지장 궤양 모두 있는 경우 4예(18.0%), 위염은 1예(5.0%)였다.

### 3. *H. pylori* 집락도와 조직학적 염증 지표와의 상관관계

*H. pylori* 집락도가 Sydney system에 의한 조직학적 염증지표와 어떤 연관이 있는지를 조사하였다. 제균요법을 시행받은 환자에서 전정부 부위의 *H. pylori* 집락도는 Sydney system에 의한 조직학적 염증 지표 중에서 염증 활동성의 중증도와 위 위축과 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다( $P=0.000$ ). 그러나 위체부에서의 집락도는 조직학적 염증 지표 중에서 유일하게 염증 활성도와만 관련성이 관찰되었다( $P=0.000$ , Table 3).

**Table 3.** Correlation between *Helicobacter pylori* Density and Other Histologic Parameters (Rho Coefficient)

Histologic parameter	Density (antrum)	Density (body)
Activity	0.766*	0.564*
Atrophy	0.425*	0.143
Intestinal metaplasia	-0.005	0.016

\* $P < 0.05$ .

**Table 4.** Comparison of Score between Before Eradication and at a Median 7 Weeks After Eradication Therapy in Patients with Successful Eradication

Histologic parameter	Before eradication	After eradication	P value
<b>Antrum</b>			
Density	$1.54 \pm 0.69$	$0.19 \pm 0.43$	0.000*
Activity	$1.55 \pm 0.63$	$0.72 \pm 0.46$	0.000*
Atrophy	$0.97 \pm 0.67$	$0.67 \pm 0.49$	0.000*
Intestinal metaplasia	$0.23 \pm 0.54$	$0.36 \pm 0.68$	0.198
<b>Body</b>			
Density	$1.09 \pm 0.65$	$0.35 \pm 0.55$	0.000*
Activity	$0.60 \pm 0.78$	$0.18 \pm 0.52$	0.000*
Atrophy	$0.73 \pm 0.46$	$0.65 \pm 0.48$	0.000*
Intestinal metaplasia	$0.10 \pm 0.41$	$0.07 \pm 0.32$	0.361

Values are presented as mean±SD.

\* $P < 0.05$  between the mean before and after eradication.

## 고 찰

### 4. *H. pylori* 박멸 후의 조직 소견의 변화

*H. pylori* 감염에 대한 박멸치료가 조직학적 지표를 개선시키는지를 조사하였다. 제균 성공군에서 *H. pylori* 감염의 박멸 치료 후에 *H. pylori* 집락도 및 염증의 활동성, 위 위축이 통계적으로 유의하게 호전이 있었고( $P=0.000$ ), 장상피화생은 치료 전후에 유의한 차이가 없었다( $P=0.198$ , Table 4). 반대로 제균 실패군에서는 모든 항목에서 치료 전후에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ , Table 5).

### 5. 내시경 진단에 따른 위염의 조직학적 변화

위염, 위궤양, 십이지장 궤양, 두 궤양 모두를 가진 환자 각각을 대상으로 염증 지표를 비교해보았을 때 *H. pylori* 집락도, 염증의 활동성, 위 위축, 장상피화생 정도는 내시경 진단 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P>0.05$ , Table 6).

**Table 5.** Comparison of Score between Before Eradication and at a Median 7 Weeks After Eradication Therapy in Patients with Unsuccessful Eradication

Histologic parameter	Before eradication	After eradication	P value
<b>Antrum</b>			
Density	1.45±0.80	1.36±0.84	0.564
Activity	1.45±0.59	1.22±0.42	0.059
Atrophy	1.18±0.50	1.04±0.37	0.408
Intestinal metaplasia	0.32±0.56	0.09±0.29	0.059
<b>Body</b>			
Density	1.59±0.66	1.27±0.82	0.052
Activity	0.54±0.73	0.72±0.76	0.331
Atrophy	0.95±0.37	0.90±0.29	0.564
Intestinal metaplasia	0.04±0.21	0.04±0.21	1.000

Values are presented as mean±SD.

$P<0.05$  between the mean before and after eradication.

1984년에 Marshall과 Warren<sup>7</sup>이 위염 및 위궤양 환자의 위 점막 생검조직에서 처음으로 분리 배양에 성공한 *H. pylori*는 인간에게 가장 흔한 세균 감염증의 하나로서 전세계적으로 분포한다. 건강한 사람에서의 감염률은 나이에 따라 증가하는 양상을 보여서, 20세 미만에서는 감염률이 매우 낮지만 65세 이상에서는 75% 정도의 높은 감염률을 보인다.<sup>8</sup> *H. pylori* 감염은 남녀 차이는 없으나 민족에 따라 다르며,<sup>9</sup> 저개발국, 집단 생활을 하는 사람, 낮은 사회 경제적 집단에서의 감염률이 높은 경향을 보인다.<sup>9</sup> *H. pylori*는 급성 위염과 만성 위염의 일차적인 원인 균으로 작용하며, 십이지장염, 위궤양, 십이지장 궤양의 발병에 매우 중요한 역할을 담당하는 것으로 밝혀졌을 뿐만 아니라 위암의 원인인자로도 역할을 하는 것으로 추측된다.<sup>10,11</sup> 이처럼 *H. pylori* 감염이 위, 십이지장 질환의 일차적 발병 요인이라면, 이 세균을 인체 위 점막에서 제거할 경우 이들 질환이 효과적으로 예방되거나 치료될 수 있을 것으로 기대할 수 있을 것이다. 이에 *H. pylori* 박멸 치료 전후의 조직 변화를 객관화하기 위해 저자는 위염의 등급체계로 도입된 Sydney system에 의해서 *H. pylori*의 집락도와 염증의 활성도, 위 위축, 장상피화생의 각각의 항목에 세부점수를 평가하였다. 평균 7주로 단기간 추적 관찰한 이번 연구에 제균된 환자 군에서는 제균 후 *H. pylori*의 집락도와 만성염증 및 염증의 활성도에서 통계적으로 의미 있는 호전을 보였지만 제균되지 못한 군에서는 호전을 보이지 않았다. 이는 염증의 활동성과 표면 상피점액의 소실은 제균 치료 종료 4주 이내에 급속한 호전을 보인다는 기존의 연구결과와 일치한다.<sup>12</sup>

한편, 본 연구에서는 제균 치료 결과 7주라는 짧은 시간 동안에도 위 전정부와 체부에서 모두 위축이 호전되는 양상을 보였다. 그러나 Tucci 등<sup>13</sup>의 연구에 따르면 위축성 변화가 회복

**Table 6.** Changes in Histological Findings of Gastric Mucosa according to Endoscopic Diagnosis

Histologic parameter	GU	DU	GU+DU	Gastritis	P value
<b>Antrum</b>					
Density	1.50±0.74	1.55±0.68	1.47±0.52	1.80±0.37	0.801
Activity	1.49±0.62	1.63±0.59	1.47±0.64	1.00±0.00	0.667
Atrophy	0.97±0.57	1.13±0.81	0.87±0.63	1.00±0.00	0.515
Intestinal metaplasia	0.28±0.58	0.10±0.31	0.40±0.74	0.20±0.44	0.243
<b>Body</b>					
Density	1.24±0.56	1.26±0.64	1.40±0.73	0.80±0.44	0.304
Activity	0.59±0.82	0.81±0.80	0.80±0.86	0.60±0.54	0.527
Atrophy	0.87±0.46	0.84±0.54	0.93±0.59	1.00±0.00	0.878
Intestinal metaplasia	0.12±0.46	0.05±0.22	0.20±0.56	0.00±0.00	0.613

Values are presented as mean±SD.

GU, gastric ulcer; DU, duodenal ulcer.

되기까지는 성공적으로 제균이 되고 최소 12개월 이상 지나야 호전된다고 보고하였는데, 위 위축 변화는 *H. pylori* 감염 이외에도 여러 환경적인 요인, 그리고 위선 조직에 대한 자가면역 반응 등과도 관련성이 있어 이러한 인자들이 영향을 끼쳤을 가능성도 고려해야 한다.

위축 변화를 확인하는 데 위내시경 검사가 유용함은 잘 알려졌다. 그러나 내시경으로 위축 변화 정도를 측정할 경우 시술자 편견이 있어 객관적이지 않을 수 있다. 이점을 고려하여 전정부 및 체부 조직 검사로 위축 변화 정도를 측정하였다.<sup>14</sup> 하지만 위선의 위축변화는 모든 점막에 균등하게 분포하지 않기 때문에 조직검사로 판단하기 쉽지 않다. 이에 동일한 시술자에 의해 전정부와 체부의 일정한 곳에서 조직검사를 시행하여 재현성을 높였으나 위내시경 검사를 통한 위축 변화 정도를 함께 기술하는 것이 보다 정확성을 높일 수 있었을 것이라 생각한다.<sup>15</sup>

또한 *H. pylori* 집락도와 다른 조직학적 소견의 관련성을 비교하였는데 전정부에서는 집락도와 염증 활성도, 위축 변화와 양의 상관관계를 보였으며 그 중에서도 집락도와 염증 활성도는 강한 양의 상관관계를 보였다. 마찬가지로 위 체부에서도 집락도와 염증 활성도에서만 양의 상관관계를 보였으며 위 전정부에 비해서는 상대적으로 적은 상관관계를 보였다. 이는 *H. pylori* 감염이 위 체부보다는 전정부에 염증을 더 심하게 일으킨다는 이전 결과와 일치한다. 그 기전으로 *H. pylori* 감염 후에는 염증이 전정부에서 시작되어서 체부로 퍼지게 되는데 염증이 지속되면 가스트린을 분비하는 G세포와 위산을 분비하는 벽세포가 점차적으로 감소하게 되고 산도 저하와 장상피화생을 동반한 점막의 위축성 변화를 일으키기 때문에 균주가 근위부로 이동하면서 체부에 염증을 일으키는 것이라고 알려졌다.<sup>16,17</sup>

기존의 연구들<sup>18,19</sup>이 제균 치료 성공한 군만을 대상으로 연구를 진행한 반면에 본 연구에서는 제균 실패군을 같이 분류하여 비교했다는 점과 제균 치료 후 *H. pylori* 집락도와 활동성이 회복되는지 확인할 수 있었다는 점에 의의를 둘 수 있겠다. 그러나 위축이나 장상피화생의 호전이 수주 이상의 기간이 필요하다는 점을 감안할 때 본 연구기간이 짧은 것은 제한점으로 작용할 수 있으며 의무기록을 통한 후향적 연구이기 때문에 자료가 누락되거나, 기록이 부정확할 수 있는 점 역시 간과할 수 없다.

마지막으로 *H. pylori* 감염에 의한 만성 위염이 위 위축과 장상피화생 등의 변화를 초래하고 기간이 지남에 따라 위암의 전구 병변으로 작용할 수 있다. 따라서 위암의 예방을 위해서는 위 위축과 장상피화생의 원인이 되는 *H. pylori*를 제균하여 위 점막을 회복시키는 것이 중요하다. 그러나 *H. pylori* 제균 치료를 통한 만성 위축성 위염의 호전여부는 결론이 나지 않은 상태이다. 우리나라의 경우 *H. pylori* 감염과 위암의 유행률이 서

구에 비해 매우 높은 사실을 간주할 때 제균 치료의 긍정적인 효과를 정확하게 평가하기 위해서는 좀더 대규모의 장기간의 전향적 연구가 필요할 것이다.

## REFERENCES

1. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1988;108:70-79.
2. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
3. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
4. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-672.
5. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
6. Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):31-34.
7. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
8. Katelaris PH, Seow F, Lin BP, Napoli J, Ngu MC, Jones DB. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 1993;34:1032-1037.
9. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324:1043-1048.
10. Baik SC, Youn HS, Chung MH, et al. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Cancer Res* 1996;56:1279-1282.
11. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
12. Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. Seven-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for *Helicobacter pylori* infection in haemodialysis patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1265-1268.
13. Tucci A, Poli L, Tosetti C, et al. Reversal of fundic atrophy after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1425-1431.
14. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:569-573.
15. Liu Y, Uemura N, Xiao SD, Tytgat GN, Kate FJ. Agreement between endoscopic and histological gastric atrophy scores. *J*

- Gastroenterol 2005;40:123-127.
16. Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, Kasano T, Kihira K, Taniguchi Y. A topographical relationship between *Helicobacter pylori* and gastritis: quantitative assessment of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. Am J Gastroenterol 1991;86:285-291.
  17. Eid S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. Scand J Gastroenterol 1994;29:607-610.
  18. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, Nakatsu M, Ando M. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:544-547.
  19. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol 2012;47:394-403.