

<https://www.helicojournal.org>

Received February 8, 2024

Revised March 6, 2024

Accepted March 12, 2024

Corresponding author

Jae Gyu Kim, MD, PhD
Department of Internal Medicine,
Chung-Ang University
College of Medicine,
84 Heukseok-ro, Dongjak-gu,
Seoul 06974, Korea
E-mail: jgkimd@cau.ac.kr

Availability of Data and Material

All data generated or analyzed during the study are included in this published article (and its supplementary information files).

Conflicts of Interest

Seung Joo Kang and Hee Seok Moon, a contributing editor of the *Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, were not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Funding Statement

None

Acknowledgements

We would like to express our deepest gratitude to professor Jun Haeng Lee (Sungkyunkwan University School of Medicine), professor Woon Geon Shin (Hallym University College of Medicine), professor Il Ju Choi (the Center for Gastric Cancer, the National Cancer Center), professor Gwang Ha Kim (Pusan National University College of Medicine), and professor Jae Myung Park (The College of Medicine, The Catholic University of Korea) for manuscript review and advice in the development of this guideline.

*이 논문은 *Journal of Korean Medical Science*와 *Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*의 Editor-in-Chief 승인하에 영문(J Korean Med Sci. 2023;38(13):e115)을 국문으로 번역하여 2차 출간한 것이다.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Clinical Practice Guideline for Gastritis in Korea

Seung Joo Kang¹, Jae Gyu Kim², Hee Seok Moon³, Myeong-Cherl Kook⁴,
Jong Yeul Lee⁴, Chang Seok Bang⁵, Chung Hyun Tae⁶,
Eun Jeong Gong⁵, Su Youn Nam^{7,8}, Hyun Jung Kim⁹;
and Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul, Korea

²Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

⁴Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

⁵Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

⁶Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

⁸Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea

⁹Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

위염 임상진료지침

강승주¹, 이재규², 문희석³, 국명철⁴, 이종열⁴, 방창석⁵, 태정현⁶,
공은정⁵, 남수연^{7,8}, 김현정⁹; 대한상부위장관·헬리코박터학회

¹서울대병원 강남센터 내과, ²중앙대학교 의과대학 내과학교실, ³충남대학교 의과대학 내과학교실,

⁴국립암센터 위암센터, ⁵한림대학교 의과대학 내과학교실, ⁶이화여자대학교 의과대학 내과학교실,

⁷경북대학교 의과대학 내과학교실, ⁸칠곡경북대학교병원 소화기내과, ⁹고려대학교 의과대학 예방의학교실

Gastritis is a disease characterized by inflammation of the gastric mucosa. It is very common and has various classification systems such as the updated Sydney system. As there is a lot of evidence that *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of gastric cancer and that gastric cancer can be prevented by eradication, *H. pylori* gastritis has been emphasized recently. The incidence rate of gastric cancer in Korea is the highest in the world, and due to the spread of screening endoscopy, atrophic gastritis and intestinal metaplasia are commonly diagnosed in the general population. However, there have been no clinical guidelines developed in Korea for these lesions. Therefore, this clinical guideline has been developed by the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research for important topics that are frequently encountered in clinical situations related to gastritis. Evidence-based guidelines were developed through systematic review and de novo processes, and eight recommendations were made for eight key questions. This guideline needs to be periodically revised according to the needs of clinical practice or as important evidence about this issue is published in the future.

Keywords Gastritis; *Helicobacter pylori*; Atrophy; Intestinal metaplasia.

서론

위염은 상부 위장관 내시경 검사 또는 위장 점막 조직검사 에서 염증이 증명된 상태로 시간 경과에 따라 급성 위염과 만성 위염으로 나뉜다.¹ World Health Organization에 의해 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)로 제정되어 1994년부터 사용되기 시작한 위염코드(K29)는 급성 위염과 만성 위염을 분류하였다. 하지만, 위염의 중요한 원인인 헬리코박터(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)에 대한 개념이 분류에 반영되어 있지 않고 위염의 형태와 원인이 혼재되어 있는 분류로서 그 한계점을 가지고 있다.² 이에 대한 대안으로 2014년에 열린 Kyoto 컨센서스 모임에서는 헬리코박터에 의한 위염을 개별적인 위염으로 분류하여 감염성 위염의 하나로 분류하였고, 헬리코박터 연관 소화불량증(*H. pylori*-associated dyspepsia)에 대한 개념과 알고리즘을 제시하였으며 제균 치료의 중요성을 강조한 바 있으나 관련한 위염의 내시경 분류에 대한 기술이 복잡하고 아직 많은 논문에서 검증이 되지 않아 아직 널리 사용되고 있지는 않은 실정이다.³

우리나라에서는 내시경의 보급과 검진 내시경의 활성화로 인해 내시경과 조직검사를 통해 진단된 위염은 매우 흔하게 보고되고 있다. 국내 40개 기관의 건강검진 센터를 방문한 일반인 25536명을 대상으로 내시경으로 진단된 위염을 표재성 위염, 미란성 위염, 위축성 위염, 장상피화생으로 나누어 위염 소견의 분포를 조사한 연구에 의하면 전체 대상자 중 21943명(85.9%)에서 적어도 한 가지 이상의 위염 소견을 보였고 3593명(14.1%)만이 위염이 없는 정상 소견이었다. 위염별로는 표재성 위염이 31.3%로 가장 많았으며, 그 다음으로는 위축성 위염(27.1%), 미란성 위염(23.7%), 장상피화생(7.1%)의 순이었다.⁴ 이중 위축성 위염 및 장상피화생은 위암의 전구병변으로 알려져 있어 이 병변들의 진단과 추적 검사는 매우 중요하다. 하지만 위축성 위염과 장상피화생에 대해 우리나라에서 조직검사를 통해 일반인에서 유병률을 본 연구는 많지 않다. 소화기질환이 없는 성인 389명을 대상으로 시드니 분류(Sydney system)를 이용하여 두 병변을 진단한 연구에서는 위축성 위염의 유병률은 전정부의 경우 42.5%, 체부의 경우 20.1%로 보고하였고, 장상피화생의 유병률은 전정부에서 28.6%, 체부에서는 21.2%로 나타났다.⁵ 장상피화생의 유의한 위험 인자로는 헬리코박터 감염, 61세 이상의 연령, 흡연력이 있었다. 위의 연구들의 결과들로 보면 내시경 검사에서 진단된 위염 소견은 일반인에서도 매우 흔한 소견이며 위암의 전구병변인 위축성 위염과 장상피화생의 유병률도 높아 이에 대한 적절한 진단과 추적 관리는 위암의 발생률이 높은 우리

나라에서는 공중보건학적으로도 매우 중요한 질환으로 볼 수 있다.

미란성 위염은 점막하층을 침범하지 않는 점막층에 국한된 점막의 손상을 보이는 위염으로 비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)와 같은 약물 사용, 스트레스, 음주, 헬리코박터 감염 등이 주요 원인으로 알려져 있다.⁶ 증상을 동반한 미란성 위염은 치료의 대상이 될 수 있으며 증상에 대한 치료에 대해서는 2020년에 발표된 기 능성 소화불량 진료지침에 기술되어 있다.⁷ 하지만, 임상에서 증상과 별개로 위염 병변 자체의 호전을 위해 약물들이 사용되는 경우도 있어 이번 진료지침에서는 양성자 펌프 억제제(proton-pump inhibitor, PPI)와 점막보호제(mucoprotective agent)의 미란성 위염 내시경 소견 호전에 대한 효과에 대해서도 다루었다.

헬리코박터 감염은 대개는 증상을 유발하지 않더라도 만성 위염을 유발하고 위축성 위염과 장상피화생의 발생과 관련이 있으며 위암 발생의 중요한 위험 인자로 알려져 있다.⁸ 하지만 헬리코박터 제균 치료가 위축성 위염과 장상피화생을 호전시키고 위암의 발생을 감소시키는데 대해서는 아직 까지 상반된 결과들이 있는 상태로, 위축성 위염과 장상피화생의 높은 유병률과 우리나라의 높은 위암 발생률을 고려할 때 이에 대한 근거를 기반으로 한 권고안이 필요한 상황이다. 따라서 이번 진료지침에서는 내시경으로 위염이 진단되거나 의심되는 경우 위축성 위염 및 장상피화생의 적절한 진단과 추적 검사에 도움을 주고 헬리코박터 위염 및 미란성 위염에 대한 적절한 치료를 위해 이번 진료지침을 개발하게 되었다. 위염과 관련된 내용들은 매우 광범위하기 때문에 위염 전반적인 내용을 기술하기보다는 임상에서 논란이 있거나 중요하다고 생각되는 주제들을 위주로 권고문을 작성하였다. 또한 위염은 일차 의료 기관에서 주로 많이 접하게 되는 질환인 만큼, 개발 위원회 구성 시 대한상부위장관·헬리코박터학회, 대한소화기학회, 대한위암학회의 위원들 외에도 개원 내과의사를 중심으로 하는 대한내과의사회, 대한가정의학회의 위원들을 포함하여 다학제 위원회를 구성하였다. 이번 진료권고안은 위염의 진단과 치료를 담당할 모든 의료기관의 의사들을 진료권고안 사용의 주요 대상으로 하지만 학생들이나 보건의료 종사자들도 이 권고안의 내용을 참고할 수 있을 것으로 생각된다.

임상 진료지침 개발 과정

임상진료지침 위원회의 구성 및 다학제 참여

임상 진료지침위원회는 운영위원회, 실무위원회, 내부 검토

및 외부 검토 위원들로 구성되었다. 운영위원회에서는 학회 회장 및 임원진을 중심으로 지침 개발의 전략과 방향을 수립하고 예산을 검토하고 승인하였다. 또한 지침 개발에 있어 이해당사자들을 조정하고 개발의 독립성을 유지하도록 감독하였다. 실무위원회는 대한상부위장관·헬리코박테리아학회 중심으로 하여 소화기학회, 대한위암학회, 대한내과의사회, 대한가정의학회에서 각각 위원 한 명씩을 추천 받아 구성하였으며 방법론 전문가도 한 명 참여하여 총 12명의 위원으로 구성하였다. 내부 검토 위원과 외부 검토 위원은 각각 2명의 위원으로 구성되었다. 2020년 5월 26일에 첫 모임을 개최하였고 2021년 12월 2일까지 총 26차례의 위원 모임, 워크숍, 내부 위원회 투표 회의를 진행하였다. 핵심질문으로 8개를 설정하였고 이 중 7개의 핵심질문에 대해 8개의 권고안을 도출하였다.

임상 진료지침 개발 과정

위염에 관한 진료지침은 국내에서는 처음 시도되는 주제로 진료지침의 범위 및 대상의 설정을 위해 해외의 진료지침들을 검토하였다.^{3,6,9-11} 검토 결과 위염은 매우 광범위한 주제로 초판에 위염과 관련한 기초적인 내용부터 모두 다루는 것은 진료지침의 범위와 양이 매우 광범위해질 우려가 있어 임상에서 중요하게 다루지거나 논란이 있는 주제들로 한정하여 개발을하기로 하였다.

핵심 질문의 선정

임상 진료지침의 주제에 대한 핵심 질문의 선정은 실무위원회의 전 위원이 참석하여 국외의 진료지침과 국내의 현실을 고려하여 선정 후 전체 회의를 통해 최종적으로 확정하였다. 각 권고안 별로 핵심 질문을 population, intervention, comparison, outcome (PICO)의 원칙 하에 선정하였고 이를 토대로 체계적 문헌 검색을 시행하였다(Supplementary Table 1 in the online-only Data Supplement).

문헌 검색 및 선택

문헌 검색은 방법론 전문가와 각 핵심질문을 담당할 개발위원의 논의를 통해 일차 검색어를 도출하여 검색식을 수립하였다. 이를 기반으로 MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Library, KoreaMed의 네 개의 데이터베이스와 위염의 경우 국내에만 발표된 논문도 많을 것으로 예상되어 KMbase에서도 검색을 하였으며 검색은 2020년 10월에 수행되었다. 모든 핵심질문에 대한 검색에는 연도, 언어, 출판 상태에 따른 배제는 없었으며 검색이 완료된 근거들은 EndNote를 이용하여 합산 후 제목, 저자명, 출판연도, 저널명을 통해 중복을 배제하였다. 최종 완료된 검색식은 부록에 추가하였다(Sup-

plementary Material 1 in the online-only Data Supplement).

근거 선택의 과정은 핵심 질문별로 두 명의 개발 위원이 할당되어 서로 중복을 배제하였으며 문헌 선택의 과정을 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) 흐름도에 따라 진행하였다.¹² 개별 선택 과정은 부록에 추가하였다(Supplementary Figs. 1-20 in the online-only Data Supplement). 문헌 선택을 위한 개별 핵심 질문별 포함기준과 배제기준은 각 PICO의 형식으로 도출하여 적용하였다.

문헌의 질 평가 및 메타 분석

일차 문헌들의 질 평가는 개별 연구설계에 따라 구분하여 사용하였다. 문헌의 질평가는 각 핵심 질문별로 두 명의 담당 위원들에 의해 독립적으로 수행되었으며, 평가 결과의 불일치는 담당위원들과 방법론 전문가의 합의를 통해 결정하였다. 개발위원 간 평가 결과의 불일치를 최소화하기 위하여 문헌 평가에 대한 워크숍을 진행하였으며, 개별 근거 수준 평가 결과는 각 핵심 질문별 진료권고안을 제시하는 부분에 제시하였다. 무작위 대조군 연구는 Cochran ROB 2.0,¹³ 비무작위 연구의 경우 ROBINS-I,¹⁴ 진단 연구에 대해서는 QUADAS 2,¹⁵ 예후 연구에 대해서는 QUIPS, 체계적 고찰 문헌의 평가에서는 AMSTAR 2¹⁶를 사용하였다.

메타 분석은 포함된 연구에서 충분히 설명 가능하지 않은 이질성이 존재하지 않는 경우, 2개 이상의 결과를 포함한 경우 수행하였다. 단, 메타분석을 수행하기 위한 방법으로 연구설계가 서로 다른 경우 합산하지 않고 각각을 분리해서 제시하였다. 또한 연구자료의 중복이 의심되는 경우 가장 최근에 발표된 자료, 혹은 가장 많은 연구대상을 포함하는 경우를 선택하여 최종 메타분석에 포함하였다. 메타 분석은 변량효과 모델(random effect model)을 적용하였으며 통계적 이질성인 I^2 의 결과를 확인하였다. 메타 분석은 대상 중재로 기인되는 이득과 위해의 모든 결과들을 대상으로 하였다.

권고안의 도출, 권고 강도 및 근거 수준의 결정

권고 강도 및 근거 수준 평가는 grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE; <http://www.gradeworkinggroup.org>) 그룹에서 제시하는 권고 강도 및 근거 수준 평가 기준에 따랐다. 최종 진료권고안은 내부위원회의 검토 과정과 외부 검토의 과정을 통해 결정되었다. 권고 수준은 근거를 기반으로 하여 각 중재를 시행하였을 때의 이득과 위해의 정도를 평가하여 4단계 권고 등급(일반적 사용[Do, Strong], 선택적 사용[Do, Conditional], 제한적 사용[Do not, Conditional], 일반적 사용 제한[Do not,

Strong])으로 결정하였다(Table 1). 권고 강도 강함(strong)은 중재에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 명백하게 클 때로 충분한 정보를 제공받은 대부분의 환자가 그 중재 방법을 선택한다는 것을 의미하며 권고 강도 약함(conditional)은 중재에 따른 바람직한 효과가 바람직하지 못한 효과보다 크지 여부가 불확실한 때로 충분한 정보를 제공받은 환자가 다른 개입방법을 선택할 수 있음을 의미한다. '선택적 사용'은 해당 치료의 사용이 임상상황 또는 환자 사회적 가치에 따라 달라질 수 있어 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제안한다는 것이다.

GRADE 근거 수준 평가는 방법론 전문가와 개별 핵심질문위원의 토론 과정을 통해 결정하여 근거 수준 평가의 객관성과 진료권고안 내에서 동일한 평가 기준을 적용하였다. 모든 근거 수준은 결과 지표에 따라 각각 부여하였으며, 진료권고안 도출 시 제시된 근거 수준은 개별 진료권고안의 가장 중요한 일차 결과의 근거 수준에 따랐다. 근거 수준은 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 네 단계로 분류하였고(Table 2), 이후 다음의 기준으로 근거 수준의 하향 및 상향을 고려하였다. 무작위 배정 비교시험의 경우 1) 비뿔림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뿔림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등

급 하향조정하였고, 관찰 연구의 경우 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양-반응 관계가 있거나, 3) 교란변수가 효과 추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준을 상향조정 하였다.¹⁷

각 핵심 질문 담당위원들이 근거의 요약과 근거 수준을 통해 해당 진료권고안이 가진 여러 근거의 강점과 한계, 이득과 위해의 크기와 균형, 환자의 가치와 선호, 의사의 장애요인, 재정적 혹은 해당 의료기관에서의 적용 가능성 등을 고려하여 일차적으로 진료권고안과 권고 등급의 초안을 개발하였다.

권고안의 합의 및 채택

내부 위원회 권고 등급 결정 과정에 대한 원칙은 모든 위원 중 80% 이상 참여하고 70% 이상 찬성이 있는 경우 위원회의 결정이 합의에 도달하였다고 평가한다. 만약 70% 이상의 찬성이 없는 경우 위원들 간의 논의를 통해 수정안을 작성하여 2차 투표를 진행하였다. 1차 투표 결과 8개의 권고안과 1개의 권고 없음에 대한 결정에 대해 6개의 권고안과 1개의 권고 없음 결정은 통과되어 채택되었고, 통과되지 못한 2개의 권고안은 수정 후 2차 투표를 진행하였다. 2차 투표 시에 수정된 2개의 권고안이 합의에 이르러 최종적으로 8개의 권고안이 채택되었다. 각 핵심 질문과 그에 해당하는 권고안은 Table 3에 요약되어 있다.

Table 1. Classification of recommendation strength and direction and the balance of benefits and harms of each recommendation class

Direction of recommendation	Strength of recommendation	Interpretation
Do	Strong	The benefit of the intervention is greater than the harm and the level of evidence is high, which is strongly recommended in most clinical situations.
Do	Conditional	The benefit of the intervention may vary depending on the clinical situation of the intervention or the patient/social value, and is recommended to be used selectively or conditionally.
Do not	Conditional	The harm of the intervention may vary depending on the clinical situation of the intervention or the patient/social value, and is recommended not to be used selectively or conditionally.
Do not	Strong	The harm of the intervention is greater than the benefit and the level of evidence is high or the size of effectiveness is unclear and the level of evidence is low, which is recommended not to be used.

Table 2. Level of evidence

Quality level	Definition	Methodological quality of supporting evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	Same as above

RCT, randomized controlled trials.

Table 3. Summary of key questions and recommendations

Key question	Recommendation	Recommendation level	Level of evidence
Is image-enhanced endoscopy helpful in the diagnosis of atrophic gastritis and intestinal metaplasia?	Addition of image-enhanced endoscopic to white light endoscopy may be helpful to increase the diagnostic accuracy of intestinal metaplasia.	Selective use (Do, Conditional)	Very low
If atrophic gastritis or intestinal metaplasia is suspected on white light endoscopy, should a biopsy be performed to confirm the diagnosis?	When a biopsy is considered to confirm atrophic gastritis or intestinal metaplasia, white light endoscopy findings are insufficient to be used as a basis for determining whether to perform a biopsy.	Limited use (Do not, Conditional)	Low
Do patients with atrophic gastritis/intestinal metaplasia at a high-risk stage have an increased risk of gastric cancer compared to patients with a low-risk stage?	Because patients with a high-risk stage of atrophic gastritis or intestinal metaplasia have a higher risk of gastric cancer than those with low-risk stage patients, different follow-up according to grade can be recommended.	Selective use (Do, Conditional)	Very low
Can eradication therapy reduce the incidence of gastric cancer in <i>Helicobacter</i> -associated gastritis patients?	For patients with <i>H. pylori</i> -associated gastritis, eradication is recommended to prevent gastric cancer.	Selective use (Do, Conditional)	Moderate
In <i>Helicobacter</i> -positive atrophic gastritis or intestinal metaplasia, will eradication therapy improve atrophic gastritis/intestinal metaplasia?	<i>Helicobacter</i> eradication can be performed to improve atrophic gastritis in <i>Helicobacter</i> -positive atrophic gastritis patients.	Selective use (Do, Conditional)	Low
	In the case of <i>Helicobacter</i> -positive intestinal metaplasia patients, <i>Helicobacter</i> eradication is not recommended only for improvement of intestinal metaplasia.	Limited use (Do not, Conditional)	Low
In patients diagnosed with intestinal metaplasia, does endoscopy at intervals of less than 2 years help reduce gastric cancer mortality compared to endoscopy at intervals of 2 years?	No recommendation		
Can proton pump inhibitors improve erosive gastritis?	In patients with NSAID-related erosive gastritis, proton pump inhibitor can be considered to improve endoscopic findings.	Selective use (Do, Conditional)	Very low
Can mucoprotective agents improve erosive gastritis?	In patients with erosive gastritis, it is not recommended to use a mucoprotective agent solely for the purpose of improving the erosions.	Limited use (Do not, Conditional)	Low

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

내부 및 외부 리뷰

임상 진료지침 운영위원회에서 선정한 각 권고안 별 책임자가 핵심 질문 및 권고안 도출 과정, 문헌 근거, 회의록 등을 참고하여 세부 내용에 대한 원고를 작성하였다. 작성된 초안의 객관적인 검증을 위하여 임상 진료지침 개발위원회의에서 작성한 원고는 개발에 직접 참여하지 않은 위염 관련 소화기 분야의 전문가 2인의 리뷰를 받았다. 추가로 방법론 전문가 2인의 리뷰를 받았으며 내부 및 외부 리뷰에서 지적된 사항들은 내부 논의 과정을 통해 수정, 반영하였다.

전문가 집단에 의한 외부 검토를 위하여 2021년 10월 30일에 개최된 2021 대한상부위장관·헬리코박터학회 추계심포

지엄 및 Postgraduate Course에서 소화기내과 전문의로 구성된 학회 회원 및 비회원을 대상으로 합의된 8개의 권고안에 대한 내용을 모두 포함하는 진료지침 초안을 발표하였고 개방형 공개토론을 통해 의견을 취합하였다.

임상 진료지침 개발의 재정 지원과 개발의 독립성

본 지침은 외부의 어떠한 재정적 후원도 없이 학회 자체의 예산으로 개발되었으나, 본 임상 진료지침 개발위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회와 독립적으로 운영되었고, 임상 진료지침 개발의 전 과정에서 재원의 출처, 재정지원으로 인해 학회로부터 진료지침의 내용이나 지침 개발 과정에 직, 간

접적인 혹은 잠재적인 어떠한 영향도 받지 않았다. 개발에 참여한 모든 위원은 이해상충이나 잠재적인 이해관계 여부가 없음을 확인하기 위하여 1) 최근 2년 동안 지침 개발 내용과 연관된 주제로 1000만 원 이상의 후원 혹은 사례금을 받고 자문을 한 경우, 2) 특정기관 혹은 제약회사의 자금 지원을 받아 연구를 수행한 경력이 있는 경우, 3) 지침 개발 내용과 관련된 기관으로부터 제공받은 주식지분과 같은 경제적 이익에 대한 권리를 제공받은 경우, 4) 지침 개발 내용과 관련된 기관에서 공식 또는 비공식적인 직함을 제공받은 경우, 5) 지침 개발 내용과 관련된 약에 대한 지적재산권 소유 여부를 조사하였고 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없음을 확인하였다.

임상 진료지침의 보급과 확산 및 향후 갱신 방법

본 진료지침은 대한상부위장관학회지 및 국제 소화기학 관련 의학저널에 게재하고, 학회 홈페이지, 페이스북을 통해 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 내려 받아 사용할 수 있도록 하고자 한다. 또한 내과학회 홈페이지에 등록하여 홍보하고, 요약본으로 구성된 소책자 등으로 제작하여 향후 학회 행사를 통하여 적극적으로 배포하고자 한다.

대한상부위장관·헬리코박테리아 학술회의와 진료지침 위원회에서는 향후 헬리코박테리아 위염, 위축성 위염 및 장상피화생 등의 세부 분야의 연구 결과와 추후 발간되는 외국의 임상 진료지침을 모니터링 할 예정이고 새로운 연구 결과가 축적되어 권고안의 추가나 변경이 필요하다고 판단되면 학회 산하 임상지침 개정위원회를 구성하여 매 5년마다 개정할 예정이다.

본 론

1. 장상피화생의 진단률을 높이기 위하여 백색광 내시경 검사에 영상증강내시경 검사를 추가하는 것을 권고할 수 있다. (권고등급: 선택적 사용[Do, Conditional], 근거수준: 매우 낮음)

장상피화생과 위축성 위염의 진단에 영상증강내시경 검사의 효용성을 본 논문을 검색한 결과 6편의 논문이 선택되었다(Supplementary Fig. 1 in the online-only Data Supplement).¹⁸⁻²³ 이 중 1편의 논문은 위축성 위염에 대한 논문이며 5편은 장상피화생에 대한 논문이다. 위축성 위염에서 백색광 내시경 검사와 비교 시 영상증강내시경 검사는 위축성 위염 진단에 민감도의 향상을 가져오나 특이도에 있어서는 향상을 보여주지 못했다. 백색광 내시경의 위축성 위염 진단의 민감도와 특이도는 각각 0.13 (95% confidence interval [CI]:

0.04-0.30), 0.88 (95% CI: 0.72-0.97)이고 영상증강내시경 검사의 민감도와 특이도는 각각 0.96 (95% CI: 0.90-0.99), 0.50 (95% CI: 0.29-0.71)이었다. 반면 영상증강내시경의 장상피화생 진단의 민감도와 특이도는 각각 0.79 (95% CI: 0.66-0.88)와 0.67 (95% CI: 0.47-0.83)로 백색광 내시경 단독의 경우의 민감도 0.32 (95% CI: 0.24-0.41)와 특이도 0.63 (95% CI: 0.27-0.89)과 비교하여 민감도와 특이도 측면에서 모두 우월한 결과를 확인할 수 있었다(Supplementary Fig. 2 in the online-only Data Supplement). 특히 협대역내시경영상(narrow band image, NBI)을 이용한 연구들의 메타 분석 결과에 따르면, 확대내시경을 사용하지 않은 경우 장상피화생의 진단의 민감도는 0.78 (95% CI: 0.69-0.89)이었고 특이도는 0.89 (95% CI: 0.84-0.92)로 높았으며 확대내시경을 사용할 경우 장상피화생의 슬가장자리(brush border)가 밝게 보이는 밝은 청색 융기(light-blue crest) 소견이 특징적인데, 확대내시경을 이용한 NBI 내시경의 진단의 민감도와 특이도는 각각 0.82 (95% CI: 0.67-0.92), 0.97 (95% CI: 0.92-0.99)로 높은 수치를 보여주었다.¹⁸ 따라서, NBI 등의 영상증강내시경 검사 기법은 장상피화생의 내시경 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.

영상증강내시경 검사의 경우 대부분 백색광 내시경 기기 내에 장착되어 있으면서 검사자가 버튼 조작만으로 간단하게 시행할 수 있는 검사법으로 비록 백색광 내시경에 비하여 검사 시간이 길어질 수 있지만 그 정도는 미미할 것으로 사료되며 오히려 조직검사의 시행 횟수를 줄일 수 있어 그 이득이 상대적으로 높을 것으로 본다. 단, 장상피화생의 진단을 영상증강내시경 검사를 활용해 진단하기 위해서는 다양한 내시경 소견에 익숙해야 하고 영상증강내시경에 대한 교육이 적절히 되어 있어야 하기 때문에 초심자들의 경우 적용에 제한이 있을 수 있으며 현재 우리나라에서 영상증강내시경 검사에 대한 추가적인 별도의 수가 책정이 되어 있지 않아 이에 대한 논의도 필요할 것으로 보인다.

2. 위축성 위염 또는 장상피화생의 확진을 위한 생검을 시행하고자 할 때 백색광 내시경 검사 소견은 생검 시행 여부 결정의 근거로 사용하기에 불충분하다. (권고등급: 제한적 사용[Do not, Conditional], 근거수준: 낮음)

위축성 위염 또는 장상피화생의 진단에서 내시경 검사 소견과 병리 검사 결과를 비교한 논문은 총 6편이었으며 모두 단면 연구였다.²⁴⁻²⁹ 이 중 위축성 위염에 대한 연구가 3편이었으며 장상피화생에 대한 연구 역시 3편이었고 위축성 위염에 대한 연구에서는 생검 부위가 전정부인지 체부인지에 따라 결과값이 별도로 구해져 있어 통계 분석도 별도로 시행하였다(Sup-

plementary Table 2 in the online-only Data Supplement).

전정부 위축의 경우 전체 내시경을 시행한 환자에서 3446명이 조직검사를 시행 받았다. 3446명 중 1863명이 내시경 소견에서 위축 양성으로 진단되었고, 이 중 1231명이 조직검사에서도 동일하게 위축 양성으로, 632명은 위축 음성으로 진단되었다. 내시경 소견에서 위축 음성으로 진단된 1582명 중 884명이 조직검사에서도 동일하게 위축 음성으로, 698명은 위축 양성으로 진단되었다. 세 개의 연구를 메타분석한 결과, 민감도 0.63 (95% CI: 0.60–0.67), 특이도 0.58 (95% CI: 0.56–0.61), 양성예측률 0.66 (95% CI: 0.64–0.68), 음성예측률 0.56 (95% CI: 0.52–0.60)이었다(Supplementary Fig. 3 in the online-only Data Supplement). 체부 위축의 경우 전체 4022명의 내시경 시행 환자 중 3603명에서 조직검사가 시행되었다. 이들 중 1688명이 내시경 소견에서 위축 양성으로 진단되었고, 이 중 851명에서 조직검사에서도 동일하게 위축양성으로, 837명은 위축 음성으로 진단되었다. 내시경 소견에서 위축 음성으로 진단된 1915명 중 1413명이 조직검사에서도 동일하게 위축 음성으로, 502명은 위축 양성으로 진단되었다. 세 개의 연구를 메타분석한 결과, 민감도 0.67 (95% CI: 0.46–0.82), 특이도 0.67 (95% CI: 0.48–0.81), 양성예측률 0.58 (95% CI: 0.44–0.70), 음성예측률 0.74 (95% CI: 0.68–0.80)였다(Supplementary Fig. 4 in the online-only Data Supplement).

장상피화생의 경우 내시경 시행 환자 중 1521명에서 조직검사가 시행되었다. 1521명 중 338명이 내시경 소견에서 장상피화생 양성으로 진단되었고, 이 중 274명이 조직검사에서도 동일하게 양성으로, 64명은 음성으로 진단되었다. 내시경 소견에서 장상피화생 음성으로 진단된 1183명 중 553명이 조직검사에서도 동일하게 음성으로, 630명은 양성으로 진단되었다. 세 개의 연구를 메타분석한 결과, 민감도 0.71 (95% CI: 0.19–0.96), 특이도 0.80 (95% CI: 0.49–0.94), 양성예측률 0.79 (95% CI: 0.69–0.87), 음성예측률 0.71 (95% CI: 0.39–0.91)이었다(Supplementary Fig. 5 in the online-only Data Supplement). 전체적으로 종합해 보면 내시경검사 소견만으로 위축 또는 장상피화생을 진단하는 경우 진단의 정확도가 높지 않으며 메타분석 결과 높은 이질성을 볼 때, 의료진들 간의 진단 차이가 큰 것으로 분석되었다. 따라서, 위축 또는 장상피화생의 진단을 위한 조직검사의 시행여부를 백색광 내시경 소견에 따라 결정하는 것을 권고하지 않는 것으로 결론을 도출하였다.

위축성 위염 및 장상피화생을 진단하는 것은 위암발생 고위험군을 선별하기 위한 목적이며, 현재 위축성 위염 및 장상피화생을 진단하기 위해서는 부위별 무작위 생검을 통한 조직학적 확인이 필요하다. 하지만 실제 임상에서 위축성 위염 및 장상피화생의 진단을 위해 5군데 이상의 조직 검사를 하

는 것은 어려운 일이기도 하거나와 현재 40세 이상의 성인에 대해서는 일괄적으로 2년에 1번씩의 정기적인 위내시경을 국가암검진사업으로 시행하고 있어 고위험군과 저위험군의 진단에 따른 차별적인 검진 프로토콜이 적용되고 있지 않기 때문에 위축과 장상피화생의 병리학적 확진이 필수적인 요구사항은 아닌 상태이므로 무작위 조직 검사는 선별적으로 시행되어야 할 것으로 보인다.

3. 위축성 위염 또는 장상피화생이 고위험 단계인 환자는 저위험 단계인 환자에 비해 위암 발생의 위험도가 높기 때문에 위축성 위염 또는 장상피화생을 위험 단계별로 달리 추적 관찰할 것을 권고할 수 있다. (권고등급: 선택적 사용[Do, Conditional], 근거수준: 매우 낮음)

분석에 포함된 연구는 Yue 등³⁰이 2018년 발표한 체계적 문헌고찰 및 메타분석과 이후에 발표된 최신 연구들까지 포함하여 위축성 위염 또는 장상피화생을 등급화하여 위암발생 여부를 추적 관찰한 7개의 코호트 연구이다(Supplementary Table 3 in the online-only Data Supplement).^{31–37} 위축성 위염과 장상피화생을 단계별로 나눠 위암발생 여부를 본 연구가 3개,^{31,36,37} 위축성 위염을 단계별로 나눠 위암발생 여부를 본 연구가 3개,^{32–34} 장상피화생을 단계별로 나눠 위암발생 여부를 본 연구가 1개³⁵ 있었다. 본 지침에서 위축성 위염의 단계(stage)는 2005년 Rugge와 Genta³⁸가 제안한 Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) 분류 시스템을 이용하였으며, 장상피화생의 등급화는 Capelle 등³¹이 제안한 Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) 분류 시스템을 이용하였다. OLGA와 OLGIM 분류 시스템은 Sydney 시스템의 조직학적인 평가를 이용하여 전정부와 체부의 염증 정도에 따라 0, I, II, III, IV로 구분한 것으로 *H. pylori* 위염에 관한 교토 국제 합의(Kyoto Global Consensus, 2014년)에서도 위암 발생의 위험도 평가를 OLGA나 OLGIM을 활용하도록 제안되었다.³ 본 연구에서는 0, I, II 단계는 저위험 단계(low risk stage), III, IV 단계는 고위험 단계(high risk stage)로 구분하였다(Supplementary Table 4 in the online-only Data Supplement).

전체적으로 5년에서 20년간의 추적관찰 기간 동안 고위험 단계 위축성 위염(high risk OLGA stage) 510명 중 33 (6.5%)명에서 위종양(위암 또는 고도 이형성)이 발생하였고, 저위험 단계 위축성 위염(low risk OLGA stage) 10296명 중 26 (0.3%)명에서 위종양이 발생하였다. 여섯개의 연구들을 메타 분석한 결과 고위험 단계 위축성 위염 환자에서 저위험 단계 환자에 비해 위종양 발생의 빈도가 높았다(risk ratio [RR], 28.19; 95% CI, 3.61–220.32) (Supplementary Fig. 6 in the

online-only Data Supplement). 또한, 같은 기간 동안 고위험 단계 장상피화생(high risk OLGIM stage) 325명 중 20 (6.2%)명에서 위종양이 발생하였고, 저위험 단계 장상피화생(low risk OLGIM stage) 1414명 중 26 (1.8%)명에서 위종양이 발생하였다. 네개의 연구들을 메타분석한 결과 고위험 단계 장상피화생 환자에서 저위험 단계 환자에 비해 역시 위종양 발생의 빈도가 높았다(RR, 4.99; 95% CI, 1.44-17.33) (Supplementary Fig. 7 in the online-only Data Supplement). 고위험 단계 위축성 위염 또는 장상피화생 환자에서 저위험 단계 환자에 비해 위종양이 발생할 위험이 28배 또는 5배 높다는 예후를 권고 여부에 이용하기 위해 고위험 단계 위축성 위염 또는 장상피화생을 예후를 예측하기 위한 진단의 개념 즉 '예후적 진단'으로 정의하였다. 고위험 단계 위축성 위염 또는 장상피화생 진단의 위종양 예측 진단의 민감도, 특이도, 진양성, 진음성, 위양성, 위음성 등은 다음과 같았다. 여섯개 연구 10806명의 환자를 대상으로 한 고위험 단계 위축성 위염의 위종양 발생에 대한 민감도는 56% (95% CI: 42%-69%), 특이도는 96% (95% CI: 95%-96%)였다(Supplementary Fig. 8 in the online-only Data Supplement). 또한 4개 연구 1739명의 환자를 대상으로 한 고위험 단계 장상피화생의 위종양 발생에 대한 민감도는 43% (95% CI: 29%-59%), 특이도는 82% (95% CI: 80%-84%)였다(Supplementary Fig. 9 in the online-only Data Supplement). 따라서, 위축성위염 및 장상피화생을 위험 단계로 나눠 위종양의 발생 위험을 예측하는 경우 민감도는 높지 않으나 특이도는 높아 고위험 단계로 진단된 경우에는 면밀한 추적관찰이 필요하다. 또한, 저위험 단계로 진단된 환자에서도 위암이 발생할 수 있고 추적관찰하지 않을 경우 위암을 놓칠 수 있기 때문에 추적관찰이 필요하나 추적관찰의 방법 및 빈도는 위험 단계에 따라 달리 하도록 권고할 수 있다. 위암 고위험군과 저위험군에서 내시경 검사의 적절한 간격에 대해서는 논란이 있으나 국내의 연구에 따르면 심한 장상피화생이 있는 경우 2년 간격 내시경보다 1년 간격으로 시행한 경우에 위암이 더 많이 발견된 것으로 나타났다.³⁹ 일반인을 대상으로 한 검진내시경 연구에서는 1년 간격 내시경이 2년 간격 내시경에 비해 조기 위암의 분율이 더 높았다.⁴⁰ 그러나 이는 후향적 연구이고 생존이나 사망률에 대한 결과를 보고하지 않기 때문에 이 문제에 대한 추가 연구가 필요하다.

4. 헬리코박터 연관 위염 환자에게 위암의 예방을 위해 제균 치료를 권고한다. (권고등급: 선택적 사용[Do, Conditional], 근거수준: 중간)

분석에 포함된 연구는 헬리코박터 연관 위염 환자에서 제

균 치료와 위암의 효과를 비교한 7개의 무작위 대조군 연구이다(Supplementary Table 5 in the online-only Data Supplement).⁴¹⁻⁵⁰ You 등,⁴² Ma 등,⁴³ 그리고 Li 등⁴⁴의 연구는 같은 코호트를 대상으로 각기 7.3년, 14.7년, 22년째 추적관찰 결과를 발표한 연구로 하나의 연구로 판단하였다. Leung 등⁴⁵ 그리고 Zhou 등⁴⁶의 연구 역시 같은 코호트를 대상으로 각기 5년과 10년째 추적관찰 결과를 발표한 연구로 하나의 연구로 판단하였다.

근거수준을 보면 등록된 7개의 연구가 모두 헬리코박터 제균치료 이후 위암의 발생을 공통적으로 측정하였지만, Leung 등⁴⁵과 Zhou 등⁴⁶의 연구에서는 2014년의 등록수가 2004년의 등록수에 비해 더 적어 결측이 발생했다고 판단할 수 있으나 이에 대한 설명 및 정보가 없었고, 사망률에 대한 자료가 추적관찰 기간이 더 긴 2014년에 보고되지 않고 2004년에 보고되고 있어 선택적 보고로 판단되나 상세한 정보가 없었다. Saito 등⁴⁸의 연구는 2005년도 Digestive Disease Week에 제출된 초록으로 상세한 정보를 파악할 수 없고 후속연구가 출판되지 않아 high risk of bias의 근거수준으로 평가하였다. Correa 등⁵⁰의 연구는 전체 사망률에 대한 자료가 보고되어 있으나 위암과 연관된 사망률 자료가 제시되지 않았고, 추적관찰 소실률이 25% 이상으로 높은 자료 소실률을 보였으나 연구에 미치는 영향이 설명되지 않아 high risk of bias의 근거수준으로 평가하였다. 나머지 4개의 연구들은^{41-44,47,49} low risk of bias로 평가되었다(Supplementary Table 6 in the online-only Data Supplement).

전체적으로 5년에서 22년간의 추적관찰 기간동안 4206명의 헬리코박터 제균치료군에서 68 (1.6%)명의 위암환자가 발생하였고, 4117명의 대조군에서는 125 (3.0%)명의 위암환자가 발생하였다. 상기 7개의 연구들을 메타분석한 결과 헬리코박터 제균치료는 대조군에 비해 위암 발생의 빈도를 낮추었다(RR, 0.54; 95% CI, 0.40-0.72) (Supplementary Fig. 10 in the online-only Data Supplement).

전 원인 사망률의 경우 6년에서 22년간의 추적관찰 기간 동안 3551명의 헬리코박터 제균치료군에서 315 (8.9%)명의 사망이 보고되었고, 3528명의 대조군에서는 323 (9.2%)명의 사망이 보고되었다. 위 5개의 연구들의 결과를 메타분석한 결과 제균치료는 대조군에 비해 전 원인 사망률의 빈도를 낮추지 못하였다(RR, 0.97; 95% CI, 0.85-1.12) (Supplementary Fig. 11 in the online-only Data Supplement). 반면에 위암 관련 사망률의 경우 5년에서 22년간의 추적관찰 기간동안 3154명의 헬리코박터 제균치료군에서 36 (1.1%)명의 사망이 보고되었고, 3147명의 대조군에서 59 (1.9%)명의 사망이 보고되었다. 네개의 연구 결과를 메타분석한 결과 제균치료가

위암 관련 사망률을 감소시키는 것으로 나타났다(RR, 0.61; 95% CI, 0.40-0.92) (Supplementary Fig. 12 in the online-only Data Supplement).

위의 결과를 종합해 보면, 헬리코박터 제균치료는 대조군에 비해 위암 발생을 감소시키고 위암 관련 사망률을 낮추는 것으로 조사되었지만, 전체 사망률은 감소시키지 않는 것으로 조사되었다. 따라서 이를 근거로 본 지침은 헬리코박터 연관 위염 환자에게 위암의 예방을 위해 제균 치료를 권고한다는 결론을 도출하였다.

5. 헬리코박터 양성인 위축성 위염 환자에서 위축성 위염의 호전을 위해 헬리코박터 제균 치료를 시행할 수 있다.

(권고등급: 선택적 사용[Do, Conditional], 근거수준: 낮음)

헬리코박터 양성인 장상피화생 환자의 경우 장상피화생의 호전만을 위해 헬리코박터 제균 치료를 시행하지 않는다.

(권고등급: 제한적 사용[Do not, Conditional], 근거수준: 낮음)

문헌 검색 과정으로 국내외 문헌 데이터베이스와 수기로 찾은 문헌에서 중복검색문헌 569편을 제외한 총 1924편을 대상으로 제목과 초록 및 원문을 검토하여 최종적으로 무작위 대조군 연구 총 4편이 선택되었다(Supplementary Fig. 13 in the online-only Data Supplement).

Sung 등⁵¹ 연구는 무증상 지원자, Kamada 등⁵² 연구는 소화불량 환자, 그리고 Cho 등⁵³ 연구는 위암으로 위절제 수술을 받은 환자, Arkkila 등⁵⁴ 연구는 소화성 궤양 환자에서 헬리코박터 감염자를 대상으로 선정하였으며, 4편 모두 제균 치료제를 사용한 군과 위약을 사용한 두 군을 무작위 배정하였다. 또한 위축성 위염과 장상피화생 위염의 초기 점수를 updated Sydney classification에 따라 부여하였으며 추적 관찰기간은 Arkkila 등⁵⁴과 Sung 등⁵¹의 연구는 1년, Kamada 등⁵²과 Cho 등⁵³의 연구는 3년 뒤에 updated Sydney classification에 따라 위축성 위염과 장상피화생의 점수를 부여하였다(Supplementary Table 7 in the online-only Data Supplement).

네 편의 무작위대조군 연구⁵¹⁻⁵⁴를 분석한 결과 전정부(mean difference [MD], 0.34; 95% CI, 0.24-0.44; $I^2=95%$, $p<0.00001$)와 체부(MD, 0.11; 95% CI, 0.06-0.16; $I^2=0%$, $p<0.0001$)에서 전반적으로 헬리코박터 제균 치료 이후 위축성 위염은 호전되는 것으로 나타났다(Supplementary Fig. 14 in the online-only Data Supplement).

장상피화생의 경우 장상피화생 위염의 호전을 기술한 3편의 무작위대조군 연구^{51,53,54}를 분석한 결과 전정부(MD, 0.04; 95% CI, -0.13 - 0.21; $I^2=0%$, $p=0.65$)와 체부(MD, 0.03; 95% CI, -0.03 - 0.10; $I^2=0%$, $p=0.28$) 모두 제균 치료 이후 장상피

화생 위염의 유의한 호전은 관찰되지 않았다(Supplementary Fig. 15 in the online-only Data Supplement).

따라서 헬리코박터 양성인 위축성 위염인 경우, 헬리코박터 제균 치료 후 위축성 위염이 호전되지만, 장상피화생의 경우 이의 호전만을 위해서 제균 치료를 권고하지 않는다는 결론을 도출할 수 있었다.

6. 장상피화생이 있는 환자에서 2년 미만 간격의 내시경 검사를 권고하거나 권고하지 않을 안을 결정하는데 필요한 근거가 불충분한 것으로 판단하였음. (권고 없음)

내시경 검사 결과 장상피화생이 진단된 환자에서 감시(surveillance) 목적의 내시경 검사를 2년보다 짧은 간격으로 시행하였을 때 위암 사망률을 감소시킬 수 있는지를 알아보기 위해 문헌 검색을 시행하였다. 검색된 문헌을 선별한 결과 포함 기준을 만족하는 무작위 대조 연구 또는 전향 연구는 없었다. 국내 연구에서 위암으로 진단된 561명을 대상으로 설문을 시행하여 위암 진단 전 마지막으로 시행한 내시경 검사로부터 위암 진단까지의 기간을 후향적으로 분석한 결과 장상피화생이 없는 군에서는 3년, 장상피화생이 동반된 군에서는 2년 간격의 내시경 검사가 위암 조기 진단 및 무병 생존율(disease-free survival) 향상과 연관이 있었다.⁵⁵ 즉, 장상피화생이 동반된 경우 그렇지 않은 경우와 비교하여 자주 내시경 검사를 시행함으로써 조기 위암을 더 많이 발견할 수 있으나 국가암검진사업에서 권고하는 2년보다 짧은 간격의 내시경 검사가 위암 생존율에 영향을 미치지 않았다.

장상피화생에서 적절한 내시경 감시 간격은 장상피화생의 국내 유병률, 장상피화생에 따르는 위암 발생 위험, 내시경 검사의 이득과 위해를 고려하여 판단할 수 있다. 건강검진 환자를 대상으로 내시경 소견에 기반하여 장상피화생 유무를 평가한 국내 다기관 연구에서 장상피화생의 유병률은 2011년 12.5%, 2016-2017년 17.7%로 나타났다.^{56,57} 서울, 경기 지역 검진 환자를 대상으로 위 전정부와 체부에서 각각 조직생검을 시행한 코호트 연구 결과 전정부 검체의 28.6%, 체부 검체의 21.2%에서 장상피화생이 관찰되었으며,⁵ 경기도 양평군 거주 주민을 대상으로 위 전정부, 하체부, 중체부, 상체부에서 1-4개의 조직을 생검하여 장상피화생 유무를 평가한 연구에서 연령 표준화 유병률은 남성 26.2%, 여성 24.2%였다.⁵⁸ 다른 연구에서 헬리코박터 감염이 있는 경우 장상피화생의 빈도는 전정부와 체부에서 각각 34.4%, 27.9%로 헬리코박터 감염이 없는 경우의 10.7%, 9.5%보다 유의하게 높았다.⁵⁹ 종합하면, 장상피화생의 국내 유병률은 9.5% 이상이며 많게는 34%까지 보고되었다.^{58,60}

장상피화생은 위암의 전구 병변으로 잘 알려져 있으며, 메

타분석 결과에 따르면 장상피화생으로부터 위암으로 진행할 연간 위험도는 0.124%였다.^{59,61-63} 국내 코호트 연구에서 검진 목적 또는 소화성 궤양으로 내시경 검사를 받은 920명을 평균 9.4년 동안 추적한 결과 5명에서 위암이 진단되었다.⁵⁹ 위암으로 진단받은 환자 모두에서 코호트 진입 시 헬리코박터 감염이 확인되었고 5명 중 4명에서 장상피화생이 관찰되었다. 위암 발생률은 장상피화생이 동반된 경우 10만인년(person-year)당 187.4로 장상피화생이 없는 경우의 17.2와 비교하여 10.9배 높아 추적 검사의 필요성을 시사하였다.

장상피화생에서 위암으로 진행하기까지 어느 정도의 기간이 소요되는지, 즉 장상피화생이 동반된 경우 그렇지 않은 경우와 비교하여 짧은 기간 내에 위암으로 진행하는지를 파악할 수 있는 연구는 드물다. 한 연구에서 장상피화생으로 진단된 환자를 추적 관찰한 결과 중앙값 11-32개월 후 선종 또는 위암으로 진행하였고 불완전(incomplete) 장상피화생에서 더 짧은 기간 내에 위 신생물로 진행하였다.⁶⁴ 이외에도 광범위(extensive) 장상피화생, 위암 가족력 등 특히 위암 발생 위험이 높은 경우 보다 적극적인 감시를 고려할 수 있으나 이를 뒷받침하는 국내 연구 결과는 부족하다.^{61,64,65}

종합하면, 장상피화생이 동반된 경우 위암 발생 위험이 증가하므로 선별 검사와 적절한 감시가 필요하다. 그러나 장상피화생이 있는 환자에서 2년보다 짧은 간격의 내시경 검사를 시행함으로써 위암 사망률을 감소시킬 수 있는지에 대한 임상질문을 뒷받침하는 직접적인 근거는 부족하다. 간접 근거를 고려하더라도 장상피화생이 동반된 경우에서 적절한 감시 내시경 검사 간격을 도출하기에는 근거가 부족하다. 따라서 본 진료지침에서는 장상피화생이 있는 환자에서 2년 미만 간격의 내시경 검사를 권고하거나 권고하지 않는 안을 결정하는데 필요한 근거가 불충분한 것으로 판단하였다.

7. 비스테로이드 소염제 관련 미란성 위염 환자에서 내시경 소견의 호전을 위해 양성자 펌프 억제제 투여를 고려할 수 있다. (권고등급: 선택적 사용[Do, Conditional], 근거 수준: 매우 낮음)

미란성 위염 환자에서 PPI와 위약의 미란성 위염 개선 효과를 보기 위하여 문헌 검색하였으나 검색 요건에 맞는 위약군을 포함한 무작위 환자-대조군 연구는 없었으며 PPI와 다른 약제를 비교한 무작위 대조군 연구는 검색 되었다.⁶⁶⁻⁶⁸ 세계의 연구 중 2개의 연구는 NSAID를 복용하는 환자 중 위궤양, 미란성 위염을 가진 환자를 대상으로 하는 연구였으며 선택된 세 연구의 특성은 Supplementary Table 8 (in the online-only Data Supplement)에 정리되어 있다.

세 개의 연구 모두 위궤양, 십이지장 궤양, 또는 다발성 미

란성 위염을 포함한 연구로 다발성 미란성 위염을 따로 분리하여 분석하였을 때 8주째 미소프로스톨(misoprostol)이 오메프라졸(omeprazole)보다 healing rate가 높았다(misoprostol 87% vs. 20 mg omeprazole 77%, $p<0.001$ and vs. 40 mg omeprazole 79%, $p=0.01$). 반면에 8주째 라니티딘(ranitidine)에 비해서 오메프라졸 사용 시 치유율이 높았다(ranitidine 77% vs. 20 mg of omeprazole 89%, $p=0.008$ and vs. 40 mg of omeprazole, 86%, $p=0.19$). 소규모 러시아 연구에서는 오메프라졸군과 미소프로스톨군에서 각각 4명과 6명의 다발성 미란성 위염이 있었으며 2주 치료 후 양군 모두에서 치유된 것으로 보고되었다.⁶⁸ 하지만 러시아 연구의 경우 미란이 있는 환자수도 매우 적고 연구 디자인에 대한 구체적인 기술이 없어서 최종 메타 분석에서 제외하였다.

미란성 위염의 내시경적 치유에 대한 양성자 펌프 억제제와 위약의 효과를 비교한 연구는 없고 히스타민 길항제(H2 receptor antagonist) 또는 미소프로스톨과 비교한 무작위 대조군 연구가 있었으며, 이들 2개의 연구에서 양성자 펌프 억제제의 단일군 메타분석(single arm meta-analysis)을 시행하였다(Supplementary Fig. 16 in the online-only Data Supplement). 오메프라졸 20 mg 4주 투여 시 미란성 위염은 68%의 호전을, 8주 투여시 83%의 호전을 보였다. 오메프라졸 40 mg 4주 투여시 미란성 위염은 67%의 호전을, 8주 투여시 83%의 호전을 보였다. 오메프라졸 20 mg과 40 mg의 미란성 위염 치유 효과가 거의 차이가 없으므로 미란성 위염의 치료를 위해서 오메프라졸 20 mg을 사용할 수 있다.

미란성 위염만 따로 분석한 위약 대조 연구는 없었으나 OMNIUM 연구에서 26주까지 추적 검사 시에 궤양과 다발성 미란성 위염의 치유 효과가 오메프라졸 20 mg 투여군이 위약군($p<0.001$)과 미소프로스톨군($p=0.001$)에 비해서 의미 있게 우수하였다.⁶⁴ 전반적인 미란성 위염에 대한 양성자 펌프 억제제의 미란성 위염 호전 효과를 본 무작위대조군 연구를 검색하였으나, 현재까지 출판된 무작위대조군 연구는 비스테로이드 소염제 관련 미란성 위염만 있어 이를 기술하여 권고하였으며, 현재 진행중인 양성자 펌프 억제제의 미란성 위염에 대한 연구 결과를 기다려 볼 필요가 있겠다.

8. 미란을 동반한 위염 환자에서 미란 소견의 호전만을 목적으로 점막보호제를 사용하는 것을 권고하지 않는다. (권고등급: 제한적 사용[Do not, Conditional], 근거수준: 낮음)

위산은 위점막 미란 발생에 중요한 역할을 하기에 히스타민 길항제와 같은 위산 억제제는 미란 치유 및 관련 증상 개선에 효과적이며 많은 가이드라인에서 권장된다.⁶⁷ 그러나 이번 진료지침에서는 위염과 관련된 논란이 될만한 주제를 주로

다루었기 때문에 히스타민 길항제에 대한 별도의 권고문은 제시하지는 않았다.

미란 또는 위염을 동반한 환자에서 점막보호제의 효과를 위약과 비교한 무작위대조군 연구는 5개가 검색되었다(Supplementary Table 9 in the online-only Data Supplement).⁶⁹⁻⁷³ 이 연구들의 결과를 세분해 보면 위염의 호전을 본 연구가 3개, 위축성 위염의 호전을 본 연구가 1개, 장상피화생의 호전을 본 연구가 2개, 소화불량 증상의 효과를 본 연구는 2개였다. 이 외에 점막보호제와 히스타민 수용체 차단제를 비교한 무작위대조군 연구는 5개가 있었으며,⁷⁴⁻⁷⁸ 점막보호제 간에 효과를 비교한 비교 연구는 9개가 있었다.⁷⁹⁻⁸⁷ 이 연구들의 기본 특성은 각각 Supplementary Table 10 (in the online-only Data Supplement)과 Supplementary Table 11 (in the online-only Data Supplement)에 정리되어 있다.

위약과 비교한 5개의 무작위대조군 연구 중 내시경적 미란의 호전을 결과로 본 연구는 하나가 있었다.⁶⁹ 수크랄페이트 (sucralfate)와 위약을 각각 35명의 환자들에게 6주간 투여 후 내시경적 위염과 미란의 소견을 관찰하였을 때, 수크랄페이트 사용 군의 43%에서 호전 소견을 보였고 위약 군의 37%에서 호전 소견을 보여 양 군에서 유의한 차이는 없었다. 위약과의 비교 연구 중에 내시경적 미란과 위염의 호전 소견을 본 연구가 하나 밖에 없었고 그 결과도 양 군 간에 유의한 차이가 없어 점막보호제와 히스타민 수용체 차단제를 비교한 연구들과 점막보호제 간에 비교를 한 연구들에서 내시경적 미란 소견의 호전에 대한 위약과 점막보호제의 치유율을 종합하여 비교하였다. 위약군의 미란 치유율은 37.1% (95% CI: 21.2%–53.2%)였고 점막보호제 사용군의 미란 치유율은 45.3% (95% CI: 35.9%–54.7%)로 통계적으로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다(Supplementary Fig. 17 in the online-only Data Supplement). 미란의 호전율은 위약군에서 57.1% (95% CI: 40.7%–100.0%)였고 점막보호제군에서는 60.6% (95% CI: 50.0%–71.2%)로 역시 유의한 차이는 없었다(Supplementary Fig. 18 in the online-only Data Supplement).

점막보호제를 6개월에서 1년간 장기간 사용 후 위축성 위염이나 장상피화생의 호전을 본 연구는 3개가 있었으며 위축성 위염의 경우 오히려 점막보호제 사용군에서 더 진행된 양상이었으며(Supplementary Fig. 19 in the online-only Data Supplement) 장상피화생의 경우는 위약과 차이가 없었다(Supplementary Fig. 20 in the online-only Data Supplement).

점막보호제와 위약군에서 부작용의 빈도를 보고한 두 개의 연구 결과를 보면 중대한 위해 반응은 양 군에서 모두 없었고, 그 외의 일반적인 위해 반응도 양 군 간에 차이가 없었다.^{68,69} 이 연구들은 모두 연구기간이 4주 또는 6주간의 비교

적 단기간인 연구들이다. 따라서 비교적 단기간의 점막보호제의 사용은 중대한 위해 반응을 일으키지는 않는 것으로 생각된다.

점막보호제의 위해에 대한 연구들의 결과를 볼 때 비교적 단기간의 점막보호제의 사용은 중대한 위해 반응이 없었다. 이득에 대한 결과를 보면 점막보호제의 사용은 내시경적 미란과 위염 소견 그리고 위축성 위염과 장상피화생의 호전에 위약과 비교해 유의한 영향을 끼치지 않았다. 따라서 점막보호제를 증상의 호전이 아닌 위염이나 미란의 호전 자체만을 위해 투여하는 것을 권고할 만한 근거는 충분치 않은 것으로 판단된다.

결론

위염은 우리나라에서 매우 흔한 질환으로 헬리코박터 위염 환자에게 적절한 제균 치료를 제공하고 위축성 위염과 장상피화생 환자에게 적절한 진단 및 추적 검사를 하는 것은 위암 발생의 예방 및 조기 진단에서 매우 중요한 역할을 한다. 따라서 현재 우리나라에서 위암의 높은 발생률을 볼 때 헬리코박터 연관 위염과 위축성 위염 및 장상피화생에 대한 적절한 진단 및 치료에 대한 진료지침을 제시하는 것은 공중보건학적으로 중요하기도 하고 많은 임상 의들에게 도움이 될 것으로 생각된다. 이번에 위염에 관한 진료지침을 제작하면서 이와 관련한 일부 주제들에 대한 체계적 문헌 고찰을 통해 우리나라 상황에 맞는 권고안을 제시하였으나 이는 위염에 대한 전반적인 내용을 포괄적으로 다루지는 못한 아쉬움이 있다. 향후 위염과 관련된 주제에 대해 추가적인 근거들이 나오면 이를 종합하여 개정하는 작업이 필요할 것으로 보이며 향후 개정 시에는 임상에서 요구가 증가되는 주제들에 대한 추가 권고안 제시 역시 필요할 것으로 생각된다.

Supplementary Materials

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2024.0013>.

Authors' Contribution

Conceptualization: Jae Gyu Kim. Data curation: Hyun Jung Kim. Formal analysis: Seung Joo Kang, Hee Seok Moon, Myeong-Cherl Kook, Jong Yeul Lee, Chang Seok Bang, Chung Hyun Tae, Eun Jeong Gong, Su Youn Nam, Hyun Jung Kim. Methodology: Hyun Jung Kim. Supervision: Jae Gyu Kim. Writing—original draft: Seung Joo Kang, Jong Yeul Lee. Writing—review & editing: Hee Seok Moon, Myeong-Cherl Kook, Chang Seok Bang, Chung Hyun Tae, Eun Jeong Gong, Su Youn Nam. Approval of final manuscript: all authors.

ORCID iDs

Seung Joo Kang
Jae Gyu Kim
Hee Seok Moon

<https://orcid.org/0000-0002-7401-8356>
<https://orcid.org/0000-0002-4841-9404>
<https://orcid.org/0000-0002-8806-2163>

Myeong-Cherl Kook <https://orcid.org/0000-0002-3435-3301>
 Jong Yeul Lee <https://orcid.org/0000-0001-8709-5097>
 Chang Seok Bang <https://orcid.org/0000-0003-4908-5431>
 Chung Hyun Tae <https://orcid.org/0000-0002-0764-7793>
 Eun Jeong Gong <https://orcid.org/0000-0003-3996-3472>
 Su Youn Nam <https://orcid.org/0000-0002-5568-7714>
 Hyun Jung Kim <https://orcid.org/0000-0003-2018-2385>

REFERENCES

- Misiewicz JJ. The Sydney system: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol and Hepatol* 1991;6:207-208.
- World Health Organization. ICD-10 version: 2015 [accessed on January 20, 2015]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2015/en/#/K29>.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
- Park HK, Kim N, Lee SW, et al. The distribution of endoscopic gastritis in 25,536 health check-up subjects in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:237-243.
- Kim N, Park YS, Cho SI, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008;13:245-255.
- Fang JY, Du YQ, Liu WZ, et al. Chinese consensus on chronic gastritis (2017, Shanghai). *J Dig Dis* 2018;19:182-203.
- Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26:29-50.
- Yoon K, Kim N. Significance of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *Korean J Helicobacter Upper Gastrointestinal Research* 2020;20:107-116.
- Pimental-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365-388.
- Gupta S, Li D, Serag HB El, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2020;158:693-702.
- Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68:1545-1575.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
- Hinneburg I. ROBINS-1: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Med Monatsschr Pharm* 2017;40:175-177.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- Kim SY, Choi MY, Shin SS. NECA's handbook for clinical practice guideline developer version 1.0. Seoul: National Evidence based healthcare Collaborating Agency, 2015.
- Rodríguez-Carrasco M, Esposito G, Libanio D, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Image-enhanced endoscopy for gastric preneoplastic conditions and neoplastic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2020;52:1048-1065.
- So J, Rajnakova A, Chan YH, et al. Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore. *Dig Dis Sci* 2013;58:3566-3575.
- Chen H, Wang H, Wu X, et al. Predictability of gastric intestinal metaplasia by patchy lavender color seen on linked color imaging endoscopy. *Lasers Med Sci* 2019;34:1791-1797.
- Sha J, Wang P, Zhu B, Zhu M, Li X, Gao F. Acetic acid enhanced narrow band imaging for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *PLoS One* 2017;12:e0170957.
- Chen H, Wu X, Liu Y, Wu Q, Lu Y, Li C. Blue laser imaging with acetic acid enhancement improved the detection rate of gastric intestinal metaplasia. *Lasers Med Sci* 2019;34:555-559.
- Ono S, Kato M, Tsuda M, et al. Lavender color in linked color imaging enables noninvasive detection of gastric intestinal metaplasia. *Digestion* 2018;98:222-230.
- Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci* 2010;55:1364-1375.
- Lee JY, Kim N, Lee HS, et al. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. *J Cancer Prev* 2014;19:47-55.
- Nomura S, Ida K, Terao S, et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal atrophy: multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2014;26:709-719.
- Calle Astudillo G, Jerves T, Pesántez L, Calle P, Gutiérrez A, Calle G. Utility of routine gastric biopsies and staining with methylene blue in the diagnosis of intestinal metaplasia in patients over 40 years. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:189-197.
- Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver* 2013;7:41-50.
- Lin BR, Shun CT, Wang TH, Lin JT. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach--accuracy judged by histology. *Hepatogastroenterology* 1999;46:162-166.
- Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:579-587.
- Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150-1158.
- Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1104-1111.
- Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1621-1628.
- Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut* 2019;68:11-17.
- den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut* 2019;68:585-593.
- Nieminen AA, Kontto J, Puolakkainen P, Virtamo J, Kokkola A. Comparison of operative link for gastritis assessment, operative link on gastric intestinal metaplasia assessment, and TAIM stagings among men with atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2020;26:3447-3457.
- Piazuelo MB, Bravo LE, Mera RM, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions. *Gastroenterology* 2021;160:1106-1117.e3.
- Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36:228-233.
- Yoon H, Kim N, Lee HS, et al. Effect of endoscopic screening at

- 1-year intervals on the clinicopathologic characteristics and treatment of gastric cancer in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:928-934.
40. Chung SJ, Park MJ, Kang SJ, et al. Effect of annual endoscopic screening on clinicopathologic characteristics and treatment modality of gastric cancer in a high-incidence region of Korea. *Int J Cancer* 2012; 131:2376-2384.
 41. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med* 2020;382:427-436.
 42. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
 43. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488-492.
 44. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019;366:l5016.
 45. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
 46. Zhou L, Lin S, Ding S, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:1454-1458.
 47. Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012;61:812-818.
 48. Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 2):A4.
 49. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
 50. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-1888.
 51. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14.
 52. Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 245-252.
 53. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al. Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:477-489.
 54. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila MA, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:782-790.
 55. Lee H, Min BH, Lee JH, et al. Survival outcome associated with the screening interval for gastric cancer in Korea. *Digestion* 2011;84: 142-148.
 56. Joo YE, Park HK, Myung DS, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver* 2013;7:303-310.
 57. Hwang YJ, Kim N, Kim SE, et al. Change in the prevalences and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Korea: multicenter clinical trials. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:247-257.
 58. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population. *J Prev Med Public Health* 2008;41:373-379.
 59. Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:448-454.
 60. Nam JH, Choi IJ, Kook MC, et al. OLGA and OLGIM stage distribution according to age and *Helicobacter pylori* status in the Korean population. *Helicobacter* 2014;19:81-89.
 61. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology* 2020;158:705-731.e5.
 62. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-952.
 63. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
 64. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004;57:177-182.
 65. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2016; 84:618-624.
 66. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
 67. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.
 68. Karateev AE, Murav'ev IV. Omeprazole and misoprostol for NSAID-induced gastropathies: comparative efficiency of their short-term treatment. *Klin Med (Mosk)* 2001;79:48-50.
 69. Kairaluoma M, Hentilae R, Alavaikko M, et al. Sucralfate versus placebo in treatment of non-ulcer dyspepsia. *Am J Med* 1987;83:51-55.
 70. Skoubo-Kristensen E, Funch-Jensen P, Kruse A, Hanberg-Sørensen F, Amdrup E. Controlled clinical trial with sucralfate in the treatment of macroscopic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:716-720.
 71. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2002;47:862-867.
 72. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *BioMed Res Int* 2015;2015: 865146.
 73. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig* 2015;35:665-673.
 74. Guslandi M. Comparison of sucralfate and ranitidine in the treatment of chronic nonerosive gastritis. *Am J Med* 1989;86(6A):45-48.
 75. Kula Z, Rudzinski J, Walasek L. Comparative evaluation of sucralfate (Venter) and cimetidine (Altramet) efficiency in treatment of chronic erosive gastritis. *Przegl Lek* 1994;51:73-76.
 76. Dhali GK, Garg PK, Sharma MP. Role of anti-*Helicobacter pylori* treatment in *H.pylori*-positive and cytoprotective drugs in *H.pylori*-negative, non-ulcer dyspepsia: results of a randomized, double-blind, controlled trial in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:523-528.
 77. Sakamoto C, Ogoshi K, Saigenji K, et al. Comparison of the effec-

- tiveness of geranylgeranylacetone with cimetidine in gastritis patients with dyspeptic symptoms and gastric lesions: a randomized, double-blind trial in Japan. *Digestion* 2007;75:215-224.
78. Dewan B, Balasubramanian A. Troxipide in the management of gastritis: a randomized comparative trial in general practice. *Gastroenterol Res Pract* 2010;2010:758397.
 79. Civello IM, Amato A, Nazzari M, de Giovanni L. Sunglicotide versus sucralfate in the short-term treatment of non-ulcer dyspepsia: clinical and endoscopic evaluation. *Curr Ther Res* 1988;44:448-453.
 80. Barbara L, Biasco G, Capurso L, et al. Effects of sucralfate and sulglycotide treatment on active gastritis and *Helicobacter pylori* colonization of the gastric mucosa in non-ulcer dyspepsia patients. *Am J Gastroenterol* 1990;5:1109-1113.
 81. Psilogen M, Nazzari M, Ferrari PA. A multicenter double-blind study of sulglycotide versus sucralfate in nonulcer dyspepsia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990;8:369-374.
 82. Seol SY, Kim MH, Ryu JS, Choi MG, Shin DW, Ahn BO. DA-9601 for erosive gastritis: results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. *World J Gastroenterol* 2004;10:2379-2382.
 83. Jeong JJ, Choi MG, Choi H, et al. Therapeutic efficacy of gliptide® Tab (sulglycotide 200 mg) in gastritis patients; phase IV study. *Clin Endosc* 2007;35:125-132.
 84. Du Y, Li Z, Zhan X, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARS study. *Dig Dis Sci* 2008;53:2886-2895.
 85. Choi KS, Jung HY, Park JJ, et al. Therapeutic efficacy of Gliptide® (sulglycotide) on gastritis - a double blind, randomized, active drug comparative, multi-center, phase IV study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:185-192.
 86. Du YQ, Su T, Hao JY, et al. Gastro-protecting effect of gefarnate on chronic erosive gastritis with dyspeptic symptoms. *Chin Med J (Engl)* 2012;25:2878-2884.
 87. Moon JS, Park SH, Park JJ, et al. Therapeutic efficacy of Gliptide (sulglycotide 200 mg): a double blinded, randomized, active drug comparative, multicenter study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:173-181.