

한국인의 소화성궤양

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

박 두 호

Peptic Ulcer Diseases in Korea

Doo Ho Park, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

소화성궤양은 임상에서 흔히 보는 질환으로 위산과 펩신의 작용으로 상부위장관의 점막이 결손된 상태를 말한다. 소화성궤양은 최근 40년 동안 세계적으로 점차 줄어들고 있으나 아직도 임상에서 흔히 보는 중요한 질환으로 산업화된 사회에서는 5-10%의 유병율을 보이고 있다^{1,2)}. 소화성궤양은 1977년 이전까지는 제산제, 신경안정제 또는 식이요법 등으로 치료하였으나 내과적으로 치료하는 경우에 만족스러운 치료 성적을 얻지는 못하였다. 따라서 위산분비를 감소시키는 미주신경 절제술 등 외과적 치료에 의존하는 경향을 보이다가 H₂ 수용체 길항제가 등장하면서 대부분의 환자들을 내과에서 치료하게 되었고 또한 많은 발전이 있었다. 우선 H₂ 수용체 길항제의 사용으로 합병증이 없는 궤양의 입원이 현저히 감소하였으며 특히 젊은 연령층에서는 궤양으로 인한 입원이 두드러지게 감소하였다. 이와는 대조적으로 고령층에서는 발병률이 점차 증가하는 추세이며 특히 소화성궤양으로 인한 출혈, 천공 등의 합병증으로 인한 입원이 증가하는 추세를 보이고 있다³⁾. H₂ 수용체 길항제 등장 이후 소화성궤양의 치료는 가장 중요한 원인이며 공격인자인 위산을 어떻게 조절하느냐 하는데 초점을 맞추고 있었으나 치료 후 재발이 많아 근본적인 치료에 문제가 있었다. 이러한 시점에서 1983년 오스트레일리아의 Dr. Warren과 Marshall에 의하여 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)가 처음 분리 동정되어⁴⁾ 위·십이지장 질환과의 연관성에 대한 연구가 이루어지면서 이 균이 만성 위염의 중요한 원인이며 소화성궤양에서도 가장

중요한 원인으로 밝혀지게 되어 소화성궤양의 새로운 병인론으로 등장하였다.

그러나 우리 나라에서는 아직 소화성궤양의 유병율이나 발병원인에 대한 정확한 통계 자료가 거의 없고 *H. pylori*가 소화성궤양의 원인으로 대두된 현재 그 치료에 대하여 어떻게 인식하고 있는지 아직 자료가 미흡한 실정이다.

본 속제보고에서는 그 간에 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실에서의 연구실적들을 정리하여 우리 나라의 소화성궤양에 대한 현황을 검토 보고하고자 한다.

한국인의 소화성궤양 유병율

우리 나라에서 소화성궤양의 유병율을 정확히 조사한 보고는 없는 실정이다. 본 교실에서는 건강검진을 받기 위하여 강남성모병원 건진 센터에 내원하여 검사를 받은 사람들을 대상으로, 또한 위장관 증상으로 내시경 검사를 받은 환자들을 대상으로 소화성궤양의 유병율을 조사하였다.

1. 건진 환자들에서 소화성궤양의 유병율

1997년 1월부터 12월까지 1년간 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에서 건강검진을 받은 12,618명을 대상으로 소화성궤양의 유병율을 조사하였다. 상부위장관내시경(1,438명) 혹은 상부위장관조영술(11,180명) 검사를 통해 소화성궤양으로 진단된 사람은 모두 438명으로 3.5%의 소화성궤양 유병율을 나타내었다. 소화성궤양을 가지고 있는 환자 438명 중 위궤양은 21%, 십이지장궤양은 73%, 위궤양과 십이지장궤양이 동반된 경우는 6%였다. 그러나 내시경 검사를 받은 사람 1,438명 중 궤양

을 가지고 있었던 환자는 206명으로 14.3%의 유병율을 보였으나 위장관조영술을 받은 11,180명 중 궤양으로 진단된 환자는 232명으로 2.1%의 유병율을 보여 큰 차이가 있었다.

2. 임상증상이 있는 환자에서 내시경 검사에 의한 소화성궤양의 빈도

서구의 경우 무작위로 선발한 사람들을 대상으로 내시경을 시행한 결과 소화불량이 있는 사람들에서 소화성궤양의 빈도는 약 8.4%로 증상이 없는 사람들(3.7%)에 비해 높은 수치를 보였으며⁵⁾, 실제 소화불량으로 내시경 검사를 위해 병원을 찾는 사람들의 1/4이 소화성궤양을 갖고 있는 것으로 보고되었다^{6, 7)}. 본 교실에서는 1993년 6월부터 1998년 7월까지 5년간 가톨릭대학교 의과대학 성모병원에서 소화불량 증세로 내시경 검사를 받은 22,716명을 대상으로 소화성궤양의 빈도를 조사하였다. 그 중 3,930명에서 소화성궤양이 진단되어 17.3%의 빈도를 보였으며, 위궤양 1,984명(8.7%), 십이지장궤양 1,488명(6.6%), 위궤양과 십이지장궤양이 동반된 경우가 458명(2%) 이었다.

3. 우리 나라에서 위궤양과 십이지장궤양의 빈도

소화성궤양은 자연 치유되기도 하나 재발이 많은 질환이므로 임상에서 흔히 접하는 질환이지만 대부분의 연구가 국한된 지역에서 일정기간 내에 조사를 실시한 것으로 질환의 단면만을 보이고 있었다.

본 교실에서는 1988년 가톨릭의대부속 8개 병원에서 공동으로 1,179명의 소화성궤양 환자들을 대상으로 조사를 하였고, 8년 후인 1996년 같은 병원들에서 1,263명을 대상으로 같은 방법으로 조사를 하였다. 1988년에는 1,179명의 소화성궤양 환자중 위궤양이 41.5%, 십이지장궤양이 51.4%로 십이지장궤양이 더 많았으나 1996년에는 1,263명의 소화성궤양 환자 중 위궤양이 44.3%, 십이지장궤양이 41.4%로 위궤양의 빈도가 약간 많아 위궤양이 증가하는 추세를 보였다. 연령별로 보면 8년 전에 비하여 위궤양과 십이지장궤양 공히 평균 연령이 2-3세 증가되어 있었다. 1988년 조사에서 위궤양의 평균연령은 49.3세로 40대에서 많았으나 1996년의 조사에서는 평균연령이 52.4세로 50대에서 많았다. 십이지장궤양은 1988년 조사에서 평균연령이 39.6세, 1996년 조사에서 평균연령이 42.8세이나 두 조사 모두 30대에서 발생 빈도가

가장 높았다. 소화성궤양의 남녀 비는 여성에 비해 남성에서 3배 더 많았다. 위궤양의 남녀 비는 1988년의 3.4:1에 비교하여 1996년에는 2.3:1로 여성의 빈도가 상대적으로 올라갔으나 십이지장궤양은 차이가 없었다. 혈액형은 십이지장궤양군에서 한국인의 혈액형 분포와 비교해 O형의 비율이 높았다. 직업별로 보면 학생, 전문직, 회사원 등 정신 근로자에서는 십이지장궤양이 더 많았으나 근로자, 주부, 무직, 은퇴 후에는 위궤양이 더 많았다. 그러나 이는 환자들의 연령에 따른 차이라고 생각되었다⁸⁾.

한편 본 교실에서는 소화성궤양 환자의 입원양상 및 치료에 대하여 연대별로 차이가 있는지 알아보기 위하여 1980년부터 1997년까지 18년 간 성모병원 소화기내과 또는 일반외과에 소화성궤양으로 입원한 환자들을 대상으로 6년 간격의 후향적 분석을 하였다. 대상환자는 위궤양 1,143예(48.0%), 십이지장궤양 1,153예(48.4%)로 위-십이지장궤양이 공존하였던 85예(3.6%)는 제외하였다. 결과를 보면 1980년부터 1997년까지 18년 동안 소화성궤양으로 입원한 환자의 수는 크게 변화가 없었다. 위궤양과 십이지장궤양의 비도 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 평균연령은 위궤양 53.3세, 십이지장궤양은 43.4세로 위궤양이 십이지장궤양에 비해 10세 가량 나이가 많았다. 6년씩 세 군으로 나누어 비교하였을 때 남자환자의 평균연령은 큰 차이를 보이지 않았으나 여자환자는 십이지장궤양의 경우 평균연령이 80-85년에 43.3세, 86-91년 51세, 92-97년 50.4세였고 위궤양은 80-85년에 50.2세, 86-91년 58.5세, 92-97년 63.3세로 위궤양과 십이지장궤양 모두에서 노령화 현상을 보였다. 또한 소화성궤양으로 외과적 치료를 받은 환자는 1990년 이후 유의하게 감소하였다. 소화성궤양의 합병증 중 출혈의 빈도는 위-십이지장궤양 모두 큰 차이를 보이지 않았으나 십이지장 천공의 경우 유의한 감소를 나타내었다.

소화성궤양의 원인

1990년대 이후부터 소화성궤양의 가장 중요한 원인은 *H. pylori*의 감염과 비스테로이드성 소염진통제(이하 NSAIDs로 약함) 복용으로 알려져 있다⁹⁾.

1. *Helicobacter pylori*의 감염

소화성궤양의 원인은 과다한 위산분비를 포함한 공격 인자의 증가와 방어인자의 감소로 알려져 있었으나 *H.*

*pylori*의 발견으로 대부분의 소화성궤양이 *H. pylori*의 감염에 의한 것으로 생각되고 있다. 소화성궤양에서 *H. pylori*가 원인적인 역할을 한다는 것은 두 가지 관점에서 증명되고 있다. 즉 대부분의 궤양 환자가 *H. pylori*에 감염되어있다는 것과 *H. pylori*를 박멸하는 경우 궤양의 재발이 감소한다는 것이다⁹⁾. 일반적으로 십이지장궤양 환자의 95-100%, 위궤양 환자의 75-85%가 *H. pylori*에 감염되어 있는 것으로 알려져 있고 국내에서 보고된 소화성궤양 환자에서도 *H. pylori* 감염율은 십이지장궤양 환자의 79-90%, 위궤양 환자의 75-94%로 보고되고 있어 대부분의 소화성궤양 환자에서 *H. pylori* 감염을 확인할 수 있었다^{10, 11)}. 본 교실의 조사에서도 소화성궤양 환자 1,263명 중 80.5%인 798명에서 *H. pylori*가 감염되어 있었고 이를 질환별로 나누어 보면 위궤양환자의 79%, 십이지장궤양에서는 79.6%, 위궤양과 십이지장궤양이 동반된 경우에는 85.6%가 감염되어있어⁸⁾ 우리나라에서는 소화성궤양의 약 80%에서 *H. pylori*에 감염되어 있는 것으로 보이며 아직 병인론으로 논란의 여지가 있으나 소화성궤양의 가장 중요한 원인으로 생각된다.

2. 약제에 의한 원인

고령 인구가 증가함에 따라 관절염 등으로 인한 진통제의 사용이 증가하고 있고, 그중에서도 특히 NSAIDs의 사용이 증가하는 것으로 알려져 있다. NSAIDs는 위장관, 간, 신장, 피부 등에 부작용을 유발할 수 있는데 이중 위장관에 대한 부작용이 가장 중요하다고 할 수 있다. 지금까지의 여러 보고를 종합하여 보면 NSAIDs를 복용하기 시작한 첫 3개월 이내에 10-20%의 환자에서 위궤양이 발생하고, 4-10%의 환자에서는 십이지장궤양이 발생하는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. 국내에서는 소화성궤양과 NSAIDs의 연관성에 대한 연구가 거의 없어 NSAIDs를 복용하는 사람에서 궤양의 발생빈도가 얼마나 되는지 정확한 자료가 없는 실정이나, 본 교실에서 내시경으로 진단된 소화성궤양 환자 1,263명을 대상으로 약제에 대한 기왕력을 알아본 결과 위궤양의 36%, 십이지장궤양의 23%, 위궤양과 십이지장궤양이 동반되어있는 경우에는 22%에서 약제복용의 기왕력이 있어 약제복용이 소화성궤양의 원인인자로 작용할 가능성을 시사하고 있다⁸⁾. 이 환자들이 복용한 약제는 NSAIDs, 한약, 호르몬제제의 순서로 많았으며 이로 미루어 보아 우리나라에서는 한약복용을 소화성궤양 발생의 한 원인으로

간주해야하고 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3. 흡연

흡연자에서 소화성궤양의 유병율이 높고, 치료가 지연되며, 재발 및 합병증이 많다는 것은 잘 알려진 사실이다. 이러한 위험성은 흡연양에 비례하고, 흡연자에서 합병증으로 인한 수술의 가능성도 높아진다. 또한 궤양 질환으로 인한 사망률도 흡연자에서 높다⁹⁾.

본 교실이 조사한 결과에서도 위궤양 환자의 경우 흡연율이 남자 85.1%, 여자 14.1%, 십이지장궤양 환자의 경우 남자 79.7%, 여자 8.4%로 국내 흡연자 비율인 남자 59.3%, 여자 6% 보다 높았으며 각 궤양군에 대한 연령별 흡연율도 국내 평균보다는 높게 조사되었다⁸⁾.

4. 음주

고농도의 알코올은 수소이온에 대한 위점막장벽에 손상을 입혀 점막 출혈을 보이는 급성 위점막 병변을 유발한다. 그러나 이 급성 병변이 위염을 유발하거나 만성 소화성궤양을 유발한다는 증거는 없는 상태이다¹⁵⁾.

5. 소화성궤양과 cagA 및 vacA

*H. pylori*에 감염된 대부분의 환자들은 임상증상이 없이 일생을 지나지만 일부에서는 소화성궤양을 일으키기 때문에 *H. pylori* 중에도 소화성궤양을 유발하는 독성이 강한 균주가 있을 것으로 추정되고 있으며 특히 cagA나 vacA를 가진 균주가 소화성궤양을 일으키는 독성이 강한 균주로 생각되고 있다.

본 교실에서 64명의 소화성궤양 환자들을 대상으로 Western blot kit인 Helicoblot 2.0을 이용하여 cagA와 vacA를 검사하였다. cagA는 89.1%, vacA는 64.1%의 양성율을 보였다. 그러나 이러한 Western blot의 결과는 PCR과 차이가 있었다. PCR을 이용한 cagA 및 vacA 검사에서 cagA는 질환과 관계없이 97%에서 양성으로 나타났다으며 vacA의 signal sequence는 s1a가 95.4%에서 양성이었으나 mid lesion은 m1, m2가 대부분 음성이었다. 그러나 m1과 base가 7개만 다른 m1b에 대하여는 질환과 관계없이 93.9%에서 양성이었다. HeLa cell을 이용한 cytotoxic activity는 질환과 관계없이 모든 경우에 양성으로 나타났다. 따라서 우리나라에서는 cagA의 양성율이 높고 궤양을 가지고 있는 환자와 궤양이 없는 환

자사이에 차이가 없었다.

6. 십이지장궤양과 위상피화생(gastric metaplasia)

위상피화생은 정상적인 십이지장 조직이 위 조직으로 전환되는 것으로¹⁶⁾ 이런 위상피화생의 발생 원인은 잘 알려져 있지 않았다. 본 교실의 연구 결과¹⁷⁾에서 십이지장궤양이 없는 대조군에서는 십이지장 구부에 위상피화생이 7.7%에서 관찰되었으나 십이지장궤양 환자군에서는 84.6%에서 관찰되어 십이지장궤양 환자에서 위상피화생이 의의 있게 높았다. 이러한 결과로 미루어 위상피화생은 십이지장궤양의 발생에 중요한 원인으로 생각되며, 십이지장궤양은 십이지장 점막의 위상피화생 부위에서 시작되는 것으로 생각된다. 위상피화생에 관여하는 *H. pylori*의 작용 기전은 크게 2가지로 생각해 볼 수 있는데 첫째는 위전정부에 *H. pylori*가 감염되면 가스트린 분비가 증가되고 그 결과 위산 분비가 증가하여 십이지장 구부에 손상을 일으켜 위상피화생을 유발시키는 것이고^{18, 19)}, 둘째, *H. pylori*가 직접 십이지장 구부에 손상을 일으켜 위상피화생을 유발시키는 것이다. 본 교실의 연구에서는 십이지장 구부에서 위상피화생은 84.6%에서 발견된 반면 궤양이 없는 *H. pylori*의 감염환자는 48.7%에서 발견된 것으로 보아 가스트린 분비 증가에 의한 위산 분비 증가가 더 중요하게 작용할 것으로 생각된다.

7. 십이지장궤양과 혈액형

상기한 바와 같이 한국인의 소화성궤양 환자에서 군주의 독성에 따른 차이가 없어 숙주인자에 따른 차이가 있는지를 조사하기 위하여 한국인 십이지장궤양 환자 및 비궤양성 소화불량 환자를 대상으로 ABO 혈액형과 HLA 항원에 대해 조사하였다. 이로써 궤양의 발생에 어떤 유전적 요소가 관여하며, *H. pylori* 감염시에 궤양 형성 유무가 어떤 유전 인자와 관련성이 있는가를 알아보았다. 대상 환자들은 십이지장궤양 36명과 비궤양성 소화불량 19명, 대조군은 정상 건강인 103명이었다. phenol red액 살포에 의한 색소내시경과 은염색으로 조직에서 *H. pylori* 감염을 확인하였고, HLA 항원(HLA-A, B) 검사는 말초혈액의 T 림프구를 채취하여 microlymphocytotoxicity 방법으로 시행하였다. 십이지장궤양 환자에서는 HLA-A 33 항원의 빈도가 대조군에 비해 유의하게 높았으나 HLA-B 항원 발현에는 십이지장궤양군과 대조군의 차이가 없었다. *H. pylori* 감염시 십이지장궤양군

에서 비궤양성 소화불량군에 비해 O형 혈액형 환자가 통계적으로 유의하게 많았다. 또한 *H. pylori* 감염시 혈액형이 O형이면서 HLA-A 33 항원을 지닌 환자는 혈액형이 O형이면서 HLA-A 33 항원을 가지고 있지 않은 환자에 비해 십이지장궤양 발생률이 높았다. 결론적으로 한국인 십이지장궤양 환자는 HLA-A 33 항원과 연관이 있으며 *H. pylori* 감염시 혈액형이 O형이면서 HLA-A 33 항원을 갖는 환자는 비궤양성 소화불량보다는 십이지장궤양이 잘 생길 수 있는 것으로 생각된다²⁰⁾.

8. 십이지장궤양과 위산분비

십이지장궤양 환자의 위생리학상 몇 가지 이상소견이 알려져 있다. 첫째, 위산에 의한 위전정부 점막의 가스트린 분비억제 장애, 둘째, 위체부에서 기초 및 가스트린 자극에 의한 최대위산분비량 증가, 셋째, 십이지장 점막의 위산부하 증가 등이다.

*H. pylori*가 십이지장궤양 및 위궤양의 원인으로 밝혀진 후 *H. pylori*와 위산분비의 관계에 대해 많은 연구가 이루어져 왔다. *H. pylori*가 위산분비를 증가시키는 기전은 *H. pylori*가 위전정부의 D 및 G 세포에 작용하여 가스트린 분비를 증가시키며, 이로 인해 십이지장궤양 환자의 위산과다는 *H. pylori*에 의한 고가스트린증의 효과라는 설명이 있다²¹⁾. 또한 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori*를 제균하면 혈중 가스트린 치가 정상화되며 최대위산분비량도 정상화된다는 보고도 있다²²⁾. 그러나 *H. pylori*에 감염된 정상인도 고가스트린증을 보이기 때문에²³⁾ 십이지장궤양 환자에서 위산과다의 원인은 고가스트린증의 효과만으로 설명할 수는 없다. 본 교실에서 연구 결과²⁴⁾, *H. pylori*에 감염된 십이지장궤양 환자는 대조군에 비해 기초위산분비량(BAO, 32.3 ± 17.9 vs. 6.1 ± 5.6 mmol/hr, $P < 0.001$) 및 펜타가스트린 자극에 의한 최대위산분비량(MAO, 59.7 ± 29.8 vs. 18.8 ± 18.9 mmol/hr, $P = 0.001$; PAO, 73.9 ± 40.1 vs. 23.7 ± 20.6 mmol/hr, $P = 0.001$)은 현저한 차이를 보이는 반면, 혈중 가스트린 치는 서로 유의한 차이를 보이지 않았다(73.1 ± 33.9 pg/ml vs. 83.6 ± 29.9 pg/ml, $P > 0.05$). 위산 분비량의 현저한 차이를 보이는 원인을 밝히기 위해 십이지장궤양 환자군과 대조군의 위 벽세포 밀도 및 산분비 영역 차이를 비교하여 보았는데, 벽세포 밀도는 십이지장궤양 환자군과 대조군에서 유의한 차이가 없는 반면(579 ± 197 vs. $477 \pm 204/\text{mm}^2$), 십이지장궤양 환자의 위산분

비영역은 대조군에 비해 더 넓은 것을 알 수 있었다. 즉 십이지장궤양 환자의 위점막 위축정도는 85%가 폐쇄형을 보인 반면, 궤양이 없는 대조군은 폐쇄형이 전체의 15%였고 C₃, O₁, O₂형이 90%를 차지해 십이지장궤양 환자가 대조군에 비해 유의하게 위산분비영역이 넓은 것으로 나타났다($P < 0.001$). 그러나 산분비 영역이 위산 분비량 차이의 원인으로 보기는 힘들고, 그보다는 어떠한 요인에 의한 *H. pylori* 위염 범위의 차이로 해석된다.

아직 십이지장궤양 환자에서 위산과다의 원인이 분명하지는 않으나 벽세포의 자극에 대한 반응 차이, *H. pylori* 군주의 위산분비에 대한 영향 차이 등 선천적 및 후천적 요인에 대해 연구가 진행되어야 할 것으로 생각한다.

소화성궤양의 임상 증상

1. 증상

위궤양이나 십이지장궤양 모두 심와부 동통, 식욕부진, 체중감소, 오심, 구토, 속쓰림, 팽만, 트림 등이 나타난다⁹⁾.

본 교실의 조사에서도 심와부 동통이 위궤양 54%, 십이지장궤양 56%로 가장 흔한 임상 증상이었으며, 위궤양의 경우 공복시 동통(16.3%), 토혈 또는 혈변(10.4%), 소화불량(6.8%), 구역, 구토(3.4%), 기타(3.4%), 십이지장궤양의 경우 공복시 동통(14.1%), 토혈 또는 혈변(12.4%), 소화불량(4.8%), 구역, 구토(4%), 기타(2.7%)의 순으로 임상증상에 있어 위궤양과 십이지장궤양간에 큰 차이는 없었다⁸⁾. 본 조사에서 토혈 또는 혈변의 증상이 많았던 것은 아마도 본 조사가 3차 진료기관에 내원한 환자를 대상으로 한 조사이기 때문인 것으로 생각되고 실제 전체 환자의 임상 증상과는 차이가 있을 것으로 생각된다.

2. 무증상인 경우

성인 자원자들에게 위내시경 검사를 시행하면 1-3%에서 *H. pylori* 상황과 나이에 따라 임상적인 증상이 없는 소화성궤양 환자를 보게된다. 실제로 본 교실에서 조사한 보고에서 궤양이 있는데도 임상증상이 없었던 경우가 위궤양 환자의 5.7%, 십이지장궤양 환자의 5.9%를 차지하여 궤양의 임상증상, 즉 심와부 동통이나 속쓰림이 없었던 경우가 상당수 있다는 것을 알 수 있었다. 이렇게 소화성궤양이 있는데도 불구하고 임상 증상이 없

었던 것은 *H. pylori*에 의한 위염과 마찬가지로 소화성궤양 환자에서 내장구심로(visceral afferent) 경로의 저감작(hyposensitization) 때문일 수 있다⁹⁾.

소화성궤양의 진단

본 교실에서 건진자를 대상으로 조사한 바에 따르면 상부위장관내시경(1,438명) 혹은 상부위장관조영술(11,180명) 검사를 통해 소화성궤양을 진단 받은 사람은 모두 438명(3.5%)이었다. 상부위장관내시경을 통해 소화성궤양을 진단 받은 사람은 206명으로 위궤양 66명, 십이지장궤양 118명, 위-십이지장궤양 22명 순이었으며, 이중 개방성궤양(open ulcer)은 71명, 궤양반흔(scar)은 135명이었다. 위궤양은 개방성궤양(34명, 51.5%)이나 반흔(32명, 48.5%)이 비슷한 비율이었으나 십이지장궤양의 경우에는 반흔(90명, 76.3%)이 많았다. 한편 상부위장관조영술로 소화성궤양을 진단 받은 사람은 232명이었으며 위궤양 27명, 십이지장궤양 203명, 위-십이지장궤양 2명 순이었다. 상부위장관내시경 검사를 받은 사람들에서의 소화성궤양 유병율은 14.3%로 상부위장관조영술을 시행한 사람들의 유병율 2.1%에 비해 월등히 높았는데 이는 상부위장관내시경 검사가 크기가 작은 개방성궤양 및 궤양반흔의 진단에 있어 상부위장관조영술에 비해 더 정확하기 때문으로 생각된다. 또한 본 교실에서 조사한 바에 따르면 위치별로 다발하는 부위는 위궤양은 전정부(43.1%), 위각부(28.6%), 위체부(24.5%), 기타(3.8%)의 순이었고 십이지장궤양은 구부의 전벽(61.6%), 대만(16%), 소만(12.4%), 후벽(10%) 순이었다. 진단 당시 궤양의 모양은 원형 또는 타원형이 73.8%로 가장 많았고, 궤양의 평균 크기는 위궤양이 0.9cm, 십이지장궤양이 0.71cm였다. 대부분 한 개의 궤양이었으나 두 개의 상의 궤양을 보인 경우가 위궤양 37.2%, 십이지장궤양 26.2%였다⁸⁾.

소화성궤양의 치료

1. 우리 나라에서의 설문조사

1983년 *H. pylori*가 분리 동정되어 위궤양과 십이지장궤양의 중요한 원인으로 많은 사람들이 인정하고 있으나 소화성궤양의 치료에 아직도 H₂ 수용체 길항제, PPI(proton pump inhibitor)를 비롯하여 위산 분비 억제제와 국소적으로 작용하는 약제들이 임상에 많이 사용

되고 있다.

전술한 바와 같이 우리 나라에서 소화성궤양의 원인으로 가장 많은 것은 *H. pylori*의 감염과 NSAIDs의 사용인데 실제로 소화성궤양 환자에서 *H. pylori*의 감염을 확인한 경우 제균 치료를 얼마나 하고 있는지를 알아보기 위하여 본 교실에서는 우리 나라 내과의를 대상으로 설문조사를 실시하였다.

설문에 응한 270명의 내과의 중 *H. pylori*가 소화성궤양의 원인이라고 생각하는 경우가 89.6%, 그렇지 않다 2.3%, 잘 모르겠다는 8.1%로 우리 나라 내과 의사들의 90%가 *H. pylori*를 소화성궤양의 원인으로 인정하고 있었다. *H. pylori*의 감염이 확인된 경우 위궤양에 있어 87.4%, 십이지장궤양은 85.8%에서 *H. pylori*에 대한 제균 치료를 한다고 답하였다. *H. pylori*의 제균 치료에 사용하는 약제는 PPI와 2개의 항생제를 병용하는 경우가 57.1%로 가장 많았고, bismuth를 포함한 삼제요법이 27.1%, PPI와 1개의 항생제를 병용하는 이제요법 11.3%, PPI와 bismuth를 포함한 삼제요법을 병용하는 사제요법 11%, H₂ 수용체 길항제와 bismuth를 포함한 삼제요법을 병용하는 경우 4.9%, H₂ 수용체 길항제와 1개의 항생제를 병용하는 경우가 4.5%, H₂ 수용체 길항제와 2개의 항생제를 병용하는 경우 3.6%, 기타 1.6%의 순이었다.

2. *H. pylori*를 가지고 있는 환자에서 감염 치료율

대한 *H. pylori* 연구회에서는 적합한 *H. pylori* 제균 요법으로 per protocol analysis(이하 PPA로 약함)에서 90% 이상, intention to treat analysis(이하 ITT로 약함)에서 80% 이상의 치료성공률을 제시하였다²⁵⁾. 본 교실에서는 국내에서 사용되고 있는 제균요법의 성적을 알아보기 위하여 1991년 6월부터 1998년 7월까지 국내에 발표된 *H. pylori* 제균요법에 관한 논문 중 15명 이상의 성인 소화성궤양 환자를 대상으로 한 것, *H. pylori* 진단법이 명확한 것, 치료약물의 조합, 용량 및 기간이 명확하고 자료를 숫자로 명확히 표시한 것, 최소 치료 4주 후 추적 검사를 실시한 연구들을 대상으로 분석을 하였다. PPI 이제요법은 PPA 60.2%, ITT 58.5%의 낮은 치료 성공률을 보여 부적절한 요법으로 생각되었다. PPI 삼제요법은 7일 요법의 경우 PPA 90%, ITT 80.6%였고 10일 요법은 PPA 90%, ITT 69.3%, 14일 요법은 PPA 88.7%, ITT 73.1%의 치료 성적을 보였다. bismuth 제제와 metronidazole이 포함된 요법은 PPA에서 92.4%로 높은

치료 성공률을 보였지만 ITT에서 62.5 %로 현저하게 낮았다. 따라서 PPI 삼제 7일 요법이 PPA에서 90% 이상, ITT에서 80% 이상의 제균율을 보인 치료법이었으나 정확한 제균성적을 산출하기 위해서는 국내 합의 도출회의 기준을 준수한 세심한 임상시험이 필요할 것으로 생각된다.

4. *H. pylori* 치료에 사용되는 각 약제에 대한 내성균

1996년 이 등²⁶⁾은 32개의 *H. pylori* 균주들을 대상으로 약제의 감수성 검사를 실시하였다. metronidazole에 대해서 검사를 실시하였는데 12.5%에서만 감수성을 보였다. 1997년 한 등²⁷⁾이 시행한 clarithromycin과 metronidazole에 대한 감수성 검사에서는 97%, 45%의 소견을 보여 차이가 많았으나 metronidazole에 대한 내성이 높은 것은 알 수 있었다. 본 교실에서는 4가지 항생제에 대한 감수성 검사를 하였는데 amoxicillin이 91.5%, clarithromycin과 tetracycline이 76.6%, metronidazole이 53.2%였다²⁸⁾. 우리 나라에서는 다른 나라와 달리 amoxicillin에 대한 저항 균주가 있고 clarithromycin에 대한 저항 균주도 다른 나라보다 많으며 특히 metronidazole에 대한 저항 균주가 많은 것이 특징이다. 47가지의 균주 중 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole 모두에 내성을 보인 균주가 6.4%인 3주에서 있었는데 이런 균주가 제균 약제 선정시 문제가 된다.

5. 치료에 대한 방해인자

소화성궤양 환자에서 *H. pylori*의 제균에 영향을 미치는 요인으로는 약제의 감수성²⁹⁾, 위내 산도³⁰⁾, 환자의 약제에 대한 순응도³¹⁾ 등이 중요하고 그 외 cagA, vacA 등의 병독소 유무, *H. pylori*의 밀도, 염증 정도 등이 제균에 영향을 미칠 수 있다. cagA나 vacA가 없는 경우에 비해 cagA나 vacA가 있는 경우에 *H. pylori*의 제균율이 유의하게 감소했다. cagA와 vacA가 모두 양성일 때 제균율은 위궤양이 63.2%, 십이지장궤양이 75%이었으나 cagA 또는 vacA가 음성일 때 혹은 모두 음성일 때 비록 대상 환자는 적었지만 제균율은 100%이었다. *H. pylori*의 밀도가 높은 경우에 제균율은 감소하였다. 제균된 군에 비해 제균에 실패한 군에서 전정부 및 체부에서 *H. pylori*의 밀도가 증가되어 있었으며 특히 전정부에서 유의하게 높았다. 만성 염증 정도가 심한 경우에 제균율이

감소하였으며 특히 전정부의 만성 염증 정도가 제균을 유의하게 감소시켰다. 그러나 급성 염증 정도는 관계가 없었다³²⁾.

6. *H. pylori* 박멸 후 궤양의 재발률

H. pylori 양성인 소화성궤양 환자에서 *H. pylori*를 박멸하면 궤양의 재발이 현저히 감소한다는 것은 잘 알려진 사실이다. Tytgat³³⁾은 십이지장궤양의 연간 재발율은 *H. pylori* 양성인 경우 58%, *H. pylori*가 성공적으로 치료된 경우에는 2.6%이고 위궤양에서도 *H. pylori* 양성인 경우 50% 이상인 반면 *H. pylori*가 치료된 경우에는 2.0%로 현저히 감소한다고 하였다. 또한 *H. pylori*가 박멸된 후에도 궤양이 재발된 경우는 많은 수가 NSAIDs의 복용과 관련되어 있다고 보고하였다. 일반적으로 소화성궤양에서 연간재발율은 *H. pylori*를 치료하지 않은 경우에 70-80%이며 *H. pylori*를 치료한 경우는 5% 이하로 알려져 있다³⁴⁾. 국내에서 *H. pylori* 박멸 후 궤양의 재발율에 대한 보고는 매우 드무나 김 등³⁵⁾은 *H. pylori* 제균요법을 시행하였던 십이지장궤양 환자 41명을 평균 43.4개월 추적하여 십이지장궤양이 재발된 경우는 14.6%였고, 이 중 *H. pylori*가 재감염된 환자의 35.3%에서 십이지장궤양이 재발한 반면, 재감염이 없었던 환자에서는 궤양이 재발한 경우가 한 예도 없었다고 보고하여 *H. pylori*가 성공적으로 박멸된 후에는 궤양의 재발이 거의 없음을 보여주고 있다.

7. *H. pylori* 박멸 후 재감염율

성공적으로 *H. pylori*가 박멸되었더라도 새로이 *H. pylori*에 재감염되면 소화성궤양이 재발될 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 *H. pylori*의 제균 치료 후 재감염율이 높다면 소화성궤양의 치료로서 *H. pylori*를 박멸하는 것이 의미가 없게 되므로 이에 대한 연구가 활발히 진행되었다. 성공적인 제균 치료 후의 *H. pylori* 재감염율은 연구자마다 다양한 보고를 하고 있어 0.8%에서부터 많게는 35.3%까지 보고되고 있다³⁶⁻³⁸⁾. 또한 선진국에서는 재발율이 1년에 1% 이하로 낮고 개발도상국에서는 높은 것으로 알려져 왔으나 최근에는 중국과 같이 *H. pylori* 감염율이 높은 개발도상국가에서도 1년 재발율이 1.08%로 보고되어³⁹⁾ 지역이나 국가에 상관없이 *H. pylori* 재감염율은 낮을 것으로 생각된다. *H. pylori* 재감염율이 이렇게 지역이나 연구자에 따라 다양한 결과

를 보이는 가장 큰 이유는 재활성화(recrudescence)와 재감염(reinfection)의 구별이 어렵기 때문이다. 재활성화를 재감염으로 잘못 판정하는 원인으로는 생검조직으로만 박멸 판정을 하는 경우를 들 수 있다. 제균 치료 후 *H. pylori* 균주의 수가 급감하게 되고 PPI나 H₂수용체 길항제를 사용함으로써 전정부에 많이 분포하고 있던 *H. pylori*가 체부로 이동하여 생검 조직 내에 아직 남아있는 *H. pylori* 균주가 포함되지 않을 가능성이 커지는 것이다. 따라서 *H. pylori*의 치료 후 성공 여부를 판정하는 경우에는 체부의 조직표본을 반드시 포함시킬 것을 권장하고 있다²⁶⁾. 또한 제균 치료 후 너무 빨리 박멸 여부를 판정하는 것도 재활성화를 재감염으로 잘못 판정하는 원인의 하나가 되므로 치료 성공의 판정은 치료 종료 후 최소한 4주가 경과된 이후에 하는 것이 권장된다²⁵⁾. 요소호기검사는 위 전체의 감염상태를 평가할 수 있는 비침습적인 검사로서 특히 제균 치료 후의 성공여부를 판정하는데 가장 좋은 검사로 알려져 있으며 우리 나라에서도 점차 그 이용이 증가될 것으로 기대된다. 우리나라의 경우 소화성궤양 환자에서 *H. pylori*의 제균 치료 후 재감염율은 2.6-20% 정도로 보고되고 있다^{35, 40)}. 그러나 이러한 재감염율은 참고할 수 있는 보고가 아직 매우 적다는 제약이 있고 재감염과 재활성화의 감별이 어려워 향후 이에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

8. NSAIDs로 인한 궤양에 대한 치료

최근 NSAIDs로 인한 궤양의 치료에 있어 관심의 대상이 되는 것은 *H. pylori*에 감염되어 있는 경우 어떠한 치료방침을 세울 것인가 하는 점이다. 일부 보고에서 *H. pylori*의 감염이 NSAIDs에 의한 궤양의 위험을 증가시킨다고 하였으나^{41, 42)} 다른 보고에서는 NSAIDs에 의한 궤양을 가진 환자의 반수에서 *H. pylori*의 감염을 보여 같은 연령층 정상인에서의 감염율과 큰 차이가 없었으며⁴³⁾ 또 NSAIDs에 의한 궤양은 *H. pylori*에 의한 궤양과는 전혀 다른 PG생성 억제에 의해서 생기기 때문에 *H. pylori*의 감염만으로는 NSAIDs에 의한 궤양의 위험율을 증가시키지 않는다는 보고도 많았다^{43, 44)}. 이처럼 보고마다 결과가 달라 아직까지는 뚜렷한 결론을 내리지 못하고 있으나 *H. pylori*에 감염된 환자에서 NSAIDs에 의한 궤양이 생긴 경우에는 *H. pylori* 제균요법을 시행하는 것이 추천되고 있다. 그러나 아직 NSAIDs를 복

용하는 모든 환자에서 소화성궤양의 예방 목적으로 *H. pylori*를 박멸해야 하는가에 대하여는 완전한 검토가 이루어지지 않은 상태이다²⁹⁾.

결 론

우리 나라에서 소화성궤양의 유병율은 전체적으로 조사되지는 않았으나 10% 가량 될 것으로 추정되며 소화불량으로 인하여 내시경을 받았던 환자의 경우에는 십이지장궤양이 6.6% 위궤양이 8.7%에서 발견되었다. 소화성궤양의 가장 많은 원인은 *H. pylori*의 감염이며 다음이 NSAIDs와 같은 약제의 복용으로 생각되고 흡연도 궤양을 유발하는데 일조를 할 것으로 생각된다. 소화성궤양의 임상 증상은 심하부 동통과 공복시 동통이 가장 많았으며 증상이 없는 경우도 상당수 있었다. 우리 나라에서 소화성궤양의 진단은 상부위장관내시경 검사와 상부위장관조영술에 의하여 이루어지며 상부위장관내시경 검사를 한 경우 궤양 발견율이 높았고 일반적으로 내과의들은 내시경 검사를 우선 시행하는 경향을 보인다. 우리 나라 내과의사의 90%가 *H. pylori* 감염이 소화성궤양의 원인이라고 인정하고 소화성궤양 환자에서 *H. pylori* 감염이 확인되면 86.6%에서 제균 치료를 하고있다. *H. pylori*에 감염된 소화성궤양환자에서 제균율은 외국의 보고와는 달리 80%를 조금 상회하였고, 제균에 영향을 미치는 인자로는 약제에 대한 내성이 가장 문제가 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Rosenstock SJ, Jorgensen T: *Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County—a prospective cohort study*. Gut 36:819, 1995
- 2) Kreiss C, Blum AL: *Epidemiology and risk factors of gastroduodenal ulcer*. Chirurg 67:7, 1996
- 3) Sonneberg A: *Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease*. Aliment Pharmacol Ther 9(Suppl. 2):3, 1995
- 4) Warren JR, Marshall BJ: *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. Lancet 1:1273, 1983
- 5) Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Forde OH, Bostadt L, Burhol PG: *Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia*. BMJ 302:749, 1991
- 6) Crean GP, Holden RJ, Knill-Jones RP, Beattie AD, James WB, Marjorbanks FM, Spiegelhalter DJ: A database on dyspepsia. Gut 35:191, 1994
- 7) Johannessen T, Petersen H, Kleivell PM, Dybdahl JH, Sandvik AK, Brenna E, Waldum H: *The predictive value of history in dyspepsia*. Scand J Gastroenterol 25:689, 1990
- 8) 윤종구, 김진일, 김재광, 김상우, 박찬욱, 김성수 등 : 소화성 궤양 1263예에 대한 역학적 및 내시경적 고찰의 8년후 변화. 대한내과학회지 53(Suppl. I):S78, 1997
- 9) Soll AH: Peptic ulcer and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. p620, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1998
- 10) 장명국, 김학양, 조병동, 장웅기, 김동준, 김용범, 박충기, 신형식, 유재영 : 한국인의 위궤양 및 십이지장궤양에서 *Helicobacter pylori* 감염빈도. 대한내과학회지 52:457, 1997
- 11) 박영태, 김진호, 김종국, 이창홍, 박승철, 조윤정, 김대원, 이노갑 : *Campylobacter pylori* 감염의 비관혈적이고 신속한 진단을 위한 ¹⁴C-urea breath test. 대한내과학회지 34:47, 1988
- 12) Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: *Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2:1277, 1988
- 13) Ehsanullah RSB, Page MC, Tidesley G, Wood JR: *Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine*. BMJ 297:1011, 1988
- 14) Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszowski R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, Teoh LS: *Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs*. Ann Intern Med 119:257, 1993
- 15) Friedman GD, Siegelau AB, Seltzer CC: *Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer*. N Engl J Med 290:469, 1974
- 16) Metayer J: *Gastric metaplasia and dysplasia: Relationship to cancer*. Acta Gastroenterol Belg 52:353, 1989
- 17) 김병욱, 정인식 : 십이지장궤양 환자에서 위상피화생과 *Helicobacter pylori*의 감염. 가톨릭대학교 의과대학 논문집 48:63, 1995
- 18) Wyatt JL, Rathbone BJ, Sobala GM, Shallcross T, Heatley RV, Axon ATR, Dixon MF: *Gastric epithelium in the duodenum: its association with Helicobacter pylori and inflammation*. J Clin Pathol 43:981, 1990
- 19) Johnston BJ, Reed PI, Ali MH: *Campylobacter-like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: relationship to inflammation*. Gut 27:1132, 1986

- 20) 채현석, 김태규, 한훈, 김성수, 최규용, 정인식, 차상복, 박두호, 김부성 : *Helicobacter pylori*에 감염된 십이지장궤양과 비궤양성 소화불량에서 ABO 혈액형과 HLA의 연관. 대한소화기학회지 28:623, 1996
- 21) Levi S, Beardshall K, Playford R: *Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet* i:1167, 1989
- 22) El-Omer E, Penman I, Dorrian CA, Ardill JES, McColl KEL: *Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastric mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. Gut* 34:1060, 1993
- 23) Chittajallu RS, Ardill JES, McColl KEL: *The degree of hypergastrinemia induced by Helicobacter pylori is the same in duodenal ulcer patients and asymptomatic volunteers. Eur J Gastroenterol Hepatol* 4:49, 1992
- 24) 김성수, 정인식, 김상우, 최종영, 양영상, 채현석, 최명규, 최상욱, 박두호 : *Helicobacter pylori*에 감염된 십이지장궤양 환자의 벽세포수 및 산분비영역과 위산분비능과의 관계. 대한소화기학회지 29:591, 1997
- 25) 대한 *H. pylori* 연구회 : *H. pylori* 감염에 대한 국내 합의 도출 회의 결과 보고. 제3차 대한 *H. pylori* 연구회 학술대회 초록집 12, 1998
- 26) 이용찬, 이상인, 문영명, 강진경, 박인서, 이정원, 권용재, 정윤섭 : *Helicobacter pylori* 감염에서 metronidazole 내성균주의 분포와 metronidazole 포함 삼제요법의 박멸효과에 미치는 영향. 대한소화기학회지 28(Suppl. 2):58, 1996
- 27) 한동수, 조윤주, 손주현, 박경남, 강정옥 : 한국인 십이지장 궤양 환자에서 분리된 *Helicobacter pylori* 균주의 약제 내성률. 대한소화기학회지 29:727, 1997
- 28) 김진일, 방춘상, 박수현, 서정민, 김재광, 정인식, 선희식, 박두호, 염정선 : 한국에서 *Helicobacter pylori*의 감수성에 대한 연구 및 제균 효과. 대한내과학회지 53(Suppl. 1):S77, 1997
- 29) Chiba N, Rao B, Rademaker J, Hunt R: *Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol* 87:1716, 1992
- 30) Labenz J, Tillenberg B, Peitz U, Borsch G, Idstrom JP, et al: *Efficacy of omeprazole one year after cure of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol* 92:576, 1997
- 31) Graham DY, Lew GM, Malaty HM: *Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology* 102:493, 1992
- 32) 김진일, 방춘상, 정인식, 장은덕 : 소화성궤양 환자에서 *Helicobacter pylori* 제균에 영향을 미치는 요인. 제3차 대한 *H. pylori* 연구회 학술대회 초록집 39, 1998
- 33) Tytgat GN: *Peptic ulcer and Helicobacter pylori: Eradication and relapse. Scand J Gastroenterol* 210(Suppl):70, 1995
- 34) Velduyzen van Zanten SJ, Sherman PM, Hunt RH: *Helicobacter pylori: new developments and treatments. CMAJ* 156:1565, 1997
- 35) 김나영, 임선희, 이계희, 정현채, 송인성, 김정룡 : *H. pylori*가 박멸되었던 십이지장궤양 환자에서의 *H. pylori*의 재감염률. 대한내과학회지 53(Suppl. 1):S76, 1997
- 36) Miehlike S, Lehn N, Meining A, Mannes GA, Stolte M, Bayerdorffer E: *Helicobacter pylori reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:1161, 1996
- 37) Coelho LG, Passos MC, Chausson Y, Costa EL, Maia AF, Brandao MJ, Rodrigues DC, Castro LP: *Duodenal ulcer and eradication of Helicobacter pylori in a developing country. An 18-month follow-up study. Scand J Gastroenterol* 27:362, 1992
- 38) Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C: *Helicobacter pylori and duodenal ulcer recurrence. Am J Gastroenterol* 87:24, 1992
- 39) Mitchell HM, Hu P, Chi Y, Chen MH, Li YY, Hazell SL: *A low rate of reinfection following effective therapy against Helicobacter pylori in a developing nation(China). Gastroenterology* 114:256, 1998
- 40) 김진호, 송인성, 박실무, 민영일 : 박멸이 성공적으로 이루어진 소화성궤양 환자에서 *Helicobacter pylori* 재감염. 대한소화기학회지 31:23, 1998
- 41) Taha AS, Sturrock RD, Russell RI: *Mucosal erosions in long term non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to Helicobacter pylori. Gut* 36:334, 1995
- 42) Graham DY, Lindsley MD, Cox AM, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert L, Klein PD, Sessoms SL, Michaletz PA, Saeed ZA: *Long-term nonsteroidal antiinflammatory drug use and Helicobacter pylori infection. Gastroenterology* 100:1653, 1991
- 43) Laine L, Marin-Sorensen M, Weinstein WM: *Nonsteroidal antiinflammatory drug- associated gastric ulcers do not require Helicobacter pylori for their development. Am J Gastroenterol* 87:1398, 1992
- 44) Laine L, Cominelli F, Sloane R, Casini-Raggi V, Marin-Sorensen M, Weinstein WM: *Interaction of NSAIDs and Helicobacter pylori on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double blind trial. Aliment Pharmacol Ther* 9:127, 1995