

## 바렛식도 진단에 있어서 특수 장상피화생의 임상적 의의: 전국적 다기관 연구

### The Clinical Significance of Specialized Intestinal Metaplasia in the Diagnosis of Barrett's Esophagus: Nationwide Prospective Multicenter Study

Hyun Kyung Park<sup>1</sup>, Nayoung Kim<sup>1</sup>, Byoung Hwan Lee<sup>1</sup>, Jin Il Kim<sup>2</sup>, So-Young Lee<sup>2</sup>, Hyun-Min Cha<sup>2</sup>, Hyerang Kim<sup>3</sup>, Soo Hyun Park<sup>3</sup>, Jong-Jae Park<sup>4</sup>, Sang Woo Lee<sup>4</sup>, Ki-Nam Shim<sup>5</sup>, Seong-Eun Kim<sup>5</sup>, Su Jin Hong<sup>6</sup>, Il Kwun Chung<sup>6</sup>, Gwang Ho Baik<sup>7</sup>, Hyun Soo Kim<sup>8</sup>, Sungkook Kim<sup>9</sup>, Jae Kyu Seong<sup>10</sup>, Geom Seog Seo<sup>11</sup>, Sam-Ryong Jee<sup>12</sup>, Jeong Seop Moon<sup>12</sup>, Mee-Yon Cho<sup>13</sup>, Jae Woo Kim<sup>14</sup>, Moon Gi Chung<sup>15</sup>, Seon Mee Park<sup>16</sup>, Byung Kyu Nah<sup>17</sup>, Su Youn Nam<sup>18</sup>, Kang Seok Seo<sup>19</sup>, Byung Sung Ko<sup>20</sup>, Yun-Ju Jo<sup>20</sup>, Jae-Young Jang<sup>21</sup>, Byeong Gwan Kim<sup>22</sup>, Ji Won Kim<sup>22</sup>, Kyung Sik Park<sup>23</sup>, Hyun-Shin Park<sup>24</sup>, Young Sun Kim<sup>25</sup>, Seon Hee Lim<sup>25</sup>, Chung Hyeon Kim<sup>25</sup>, Min Jung Park<sup>25</sup>, Jeong Yoon Yim<sup>25</sup>, Kyung Ran Cho<sup>25</sup>, Donghee Kim<sup>25</sup>, Seun Ja Park<sup>26</sup>, Geun Am Song<sup>27</sup>, Hyun Jin Kim<sup>28</sup>, Sang Wook Kim<sup>29</sup>, Eui Hyeog Im<sup>30</sup>, Kyoung Soo Lee<sup>31</sup>, Dong Hyo Hyun<sup>32</sup>, Hyun Young Kim<sup>33</sup>, Sun-Mi Kim<sup>33</sup>, Jeong Eun Shin<sup>34</sup>, Chan-Guk Park<sup>35</sup>, Chang-Hun Yang<sup>36</sup>, Soo-Heon Park<sup>2</sup>, Hyun Chae Jung<sup>37</sup>, In-Sik Chung<sup>2</sup>, Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital<sup>1</sup>, Seongnam, Catholic University of Korea, College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Health Promotion Center, Seoul St. Mary's Hospital<sup>3</sup>, Seoul, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine<sup>4</sup>, Seoul, Ewha Womans University School of Medicine<sup>5</sup>, Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine<sup>6</sup>, Cheonan, Hallym University College of Medicine<sup>7</sup>, Seoul, Chonnam National University School of Medicine<sup>8</sup>, Gwangju, Kyungpook National University School of Medicine<sup>9</sup>, Daegu, Chungnam National University College of Medicine<sup>10</sup>, Daejeon, Digestive Disease Research Institute, Wonkang University College of Medicine<sup>11</sup>, Iksan, Inje University College of Medicine<sup>12</sup>, Busan, Department of Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine<sup>13</sup>, Wonju, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine<sup>14</sup>, Wonju, Gachon Medical School<sup>15</sup>, Incheon, Chungbuk National University College of Medicine<sup>16</sup>, Cheongju, Gangneung Asan Hospital<sup>17</sup>, Gangneung, Korean National Cancer Center<sup>18</sup>, Ilsan, Department of Internal Medicine, Kwangju Christian Hospital<sup>19</sup>, Gwangju, Eulji University College of Medicine<sup>20</sup>, Daejeon, Kyung Hee University College of Medicine<sup>21</sup>, Seoul, Seoul National University Boramae Hospital<sup>22</sup>, Seoul, Keimyung University College of Medicine<sup>23</sup>, Daegu, Health Promotion Center, Inha University College of Medicine<sup>24</sup>, Incheon, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center<sup>25</sup>, Seoul, Department Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital<sup>26</sup>, Busan, Busan National University College of Medicine<sup>27</sup>, Busan, Kyungsang National University College of Medicine<sup>28</sup>, Jinju, Chonbuk National University School of Medicine<sup>29</sup>, Jeonju, Kunyang University

분당서울대학교병원 내과<sup>1</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 서울성모병원 건강증진센터<sup>3</sup>, 고려대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>5</sup>, 순천향대학교 의과대학 내과학교실<sup>6</sup>, 한림대학교 의과대학 내과학교실<sup>7</sup>, 전남대학교 의과대학 내과학교실<sup>8</sup>, 경북대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>9</sup>, 충남대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>10</sup>, 원광대학교 의과대학 내과학교실<sup>11</sup>, 원광 소화기질환 연구소<sup>11</sup>, 인제대학교 의과대학 내과학교실<sup>12</sup>, 연세대학교 원주외과대학 병리학교실<sup>13</sup>, 연세대학교 원주외과대학 내과학교실<sup>14</sup>, 가천의대 인천길병원 내과<sup>15</sup>, 충북대학교 의과대학 내과학교실<sup>16</sup>, 강릉아산병원 내과<sup>17</sup>, 국립암센터 암예방검진센터<sup>18</sup>, 광주기독병원 내과<sup>19</sup>, 을지대학교 의과대학 내과학교실<sup>20</sup>, 경희대학교 의과대학 내과학교실<sup>21</sup>, 보라매병원 내과<sup>22</sup>, 계명대학교 의과대학 내과학교실<sup>23</sup>, 인하대학교병원 건강증진센터<sup>24</sup>, 서울대학교병원 강남센터<sup>25</sup>, 고신대학교 의과대학 내과학교실<sup>26</sup>, 부산대학교 의과대학 내과학교실<sup>27</sup>, 경상대학교 의과대학 내과학교실<sup>28</sup>, 전북대학교 의과대학 내과학교실<sup>29</sup>, 건양대학교 의과대학 내과학교실<sup>30</sup>, 제주한라병원<sup>31</sup>, 한미음병원<sup>32</sup>, 분당서울대학교병원 건강증진센터<sup>33</sup>, 단국대학교병원 내과학교실<sup>34</sup>, 조선대학교 의과대학 내과학교실<sup>35</sup>, 동국대학교 의과대학 내과학교실<sup>36</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>37</sup>

College of Medicine<sup>30</sup>, Daejeon, Cheju Halla General Hospital<sup>31</sup>, Jeju, Hanmaeum Hospital<sup>32</sup>, Jeju, Health Promotion Center, Seoul National University Bundang Hospital<sup>33</sup>, Seongnam, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine<sup>34</sup>, Cheonan, Chosun University College of Medicine<sup>35</sup>, Gwangju, Dongguk University College of Medicine<sup>36</sup>, Gyeongju, Seoul National University College of Medicine<sup>37</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The meaning of specialized intestinal metaplasia (SIM) in the diagnosis of Barrett's esophagus (BE) is not clear. This study was designed to determine the clinical significance of SIM in the diagnosis of Barrett's esophagus. **Materials and Methods:** Biopsies were taken from 601 subjects with endoscopically suspected columnar-lined esophagus. Under light microscopy with Alcian-blue stain, SIM was identified. Demographic characteristics, gastroesophageal (GE) reflux symptoms and endoscopic findings were compared between the SIM-present group and the SIM-absent group. **Results:** Among 601 subjects, 184 (30.6%) were confirmed by pathology to have SIM. Age over 40 years ( $P < 0.001$ ) and a medication history of proton pump inhibitor or H<sub>2</sub> blocker were found more frequently in the SIM-present group ( $P = 0.01$ ) than in the SIM-absent group. Any of 7 GE reflux symptoms (heartburn, acid regurgitation, chest pain, hoarseness, globus sensation, cough and epigastric soreness) were more frequent in the SIM-present group than SIM-absent group ( $P < 0.001$ ). Specifically, heartburn, chest pain and cough were significantly more common in the SIM-present group. There was no clinically significant difference associated with endoscopic findings or other clinical characteristics. **Conclusions:** When subjects with endoscopically suspected BE are analyzed based on the presence or absence of SIM, the SIM-present group was significantly associated with GE reflux symptoms suggestive of frequent GE reflux. However, the presence of SIM did not correlate with endoscopic findings. (Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2012;12:171-177)

**Key Words:** Barrett esophagus; Metaplasia; Gastroesophageal reflux

박현경<sup>1</sup>, 김나영<sup>1</sup>, 이병환<sup>1</sup>, 김진일<sup>2</sup>, 이소영<sup>2</sup>, 차현민<sup>2</sup>, 김혜림<sup>3</sup>, 박소현<sup>3</sup>, 박종재<sup>4</sup>, 이상우<sup>4</sup>, 심기남<sup>5</sup>, 김성은<sup>5</sup>, 홍수진<sup>6</sup>, 정일권<sup>6</sup>, 백광호<sup>7</sup>, 김현수<sup>8</sup>, 김성국<sup>9</sup>, 성재규<sup>10</sup>, 서검석<sup>11</sup>, 지삼룡<sup>12</sup>, 문정섭<sup>12</sup>, 조미연<sup>13</sup>, 김재우<sup>14</sup>, 정문기<sup>15</sup>, 박선미<sup>16</sup>, 나병규<sup>17</sup>, 남수연<sup>18</sup>, 서강석<sup>19</sup>, 고병상<sup>20</sup>, 조윤주<sup>20</sup>, 장재영<sup>21</sup>, 김병관<sup>22</sup>, 김지원<sup>22</sup>, 박경식<sup>23</sup>, 박현신<sup>24</sup>, 김영선<sup>25</sup>, 임선희<sup>25</sup>, 김충현<sup>25</sup>, 박민정<sup>25</sup>, 임정윤<sup>25</sup>, 조경린<sup>25</sup>, 김동희<sup>25</sup>, 박선지<sup>26</sup>, 송근임<sup>27</sup>, 김현진<sup>28</sup>, 김상욱<sup>29</sup>, 임의혁<sup>30</sup>, 이경수<sup>31</sup>, 현동호<sup>32</sup>, 김현영<sup>33</sup>, 김선미<sup>33</sup>, 신정은<sup>34</sup>, 박찬국<sup>35</sup>, 양창현<sup>36</sup>, 박수환<sup>36</sup>, 정현채<sup>37</sup>, 정인식<sup>2</sup>, 대한상부위장관·헬리코박터학회

접수일 : 2012년 5월 2일  
승인일 : 2012년 6월 13일

연락처 : 김나영  
성남시 분당구 구미로 82, 173번길  
우편번호 : 463-707  
분당서울대학교병원 내과  
Tel : 031-787-7009  
Fax : 031-787-4051  
E-mail : nayoungkim49@empal.com

## 서 론

바렛식도의 원인으로 생각되는 위식도역류질환의 유병률은 지역적으로 차이를 보이고 있어서 서유럽과 미국 등지에서는 10~22% 정도로 보고하고 있는 반면,<sup>1,2</sup> 일본과 한국 등을 포함한 아시아 지역은 그보다 낮지만 다양한 유병률을 보이고 있다. 그러나 식습관의 급격한 서구화 및 고령화 등의 영향으로 아시아 지역에서도 위식도역류질환의 증가와 함께 바렛식도가 점차 증가할 것으로 생각한다. 바렛식도는 식도 샘암종의 전암성 병변으로 잘 알려져 있고, 식도 샘암종은 그 생존율이 매우 낮아서 바렛식도의 진단과 치료에 대한 관심이 높아지고 있다.<sup>3,4</sup> 현재 일반적으로 알려진 바렛식도의 정의는 내시경검사에서 하부 관상식도에서 원주상피화생(columnar-lined esophagus, CLE)이 보이면서, 이 부위에서 시행한 조직검사에서 특수 장상피

화생(specialized intestinal metaplasia, SIM)이 증명되는 것이다.<sup>5</sup>

여러 연구들에서 특수 장상피화생이 식도 샘암종과 직접적으로 연관이 있음을 밝히고 있어 바렛식도 진단에 있어서 특수 장상피화생 유무가 매우 중요하게 생각돼 왔다.<sup>6-8</sup> 그러나 최근 바렛식도의 진단에 특수 장상피화생이 필수적인가에 대한 새로운 논란이 제기되고 있으며, 영국 소화기학회에서는 내시경검사서 육안적으로 의심되는 경우 조직검사서 원주상피화생만 확인되어도 바렛식도를 진단할 수 있다는 진료지침을 발표하기도 하였다.<sup>9,10</sup> 또한 일부 연구들에서 배세포가 없는 원주상피화생도 특수 장상피화생과 마찬가지로 식도 샘암종으로 진행할 위험성이 있음을 제시한 바 있다.<sup>11,12</sup>

이에 저자들은 2006년 대한상부위장관·헬리코박터학회가 주관하여 국내 40개 병원에서 시행한 위식도역류질환에 관한 전국역학조사에서 내시경적으로 바렛식도를 의심하

고 조직검사를 시행한 수진자들을 대상으로 조직검사서 특수 장상피화생 유무에 따른 임상적 차이를 분석하여 그 의의를 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 주관하여 시행한 전향적 다기관 임상연구이며, 2005년 6월에 가진 연구자 모임을 통해 Barrett식도에 대한 내시경적 판정과 조직학적 검사 방법을 일치시키고 설문조사 내용에 대한 이해를 돕도록 하였다. 이후 2006년 1월부터 6월까지 전국 40개 병원의 건강증진센터에서 상부 내시경검사를 받은 25,536명 중 Barrett식도가 의심되어 조직검사를 시행받은 601명을 연구대상으로 하였다. 소화기 관련 질환으로 수술을 받은 병력이 있거나 고혈압과 당뇨 외의 만성질환으로 치료를 받는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 본 연구는 진행에 앞서 연구에 참여한 각 병원들의 윤리위원회 승인을 얻었으며, 대상 환자들에게 본 연구의 목적을 설명하고 연구 참여에 대한 서면 동의를 얻은 후에 진행하였다.

### 2. 방법

1) **설문지 조사:** 설문 내용은 위식도 역류증상을 경험한 적이 있는 경우에 한하여, 증상의 발생 빈도와 중증도에 대한 질문으로 구성하였다. 가슴 쓰림, 산 역류, 흉통, 췌 목소리, 목의 이물감, 기침, 명치부위 통증 등의 7가지 증상 중에서 가장 불편한 증상을 한 가지만 선택하도록 하고 이 증상으로 인해 일상생활에서 느끼는 불편감의 정도를 경미함, 중등도, 심함의 3단계로 나누어 답하도록 하였다. 증상에 대한 빈도는 다음과 같은 문항으로 질문하였다: (1) 1년에 1~2회; (2) 1달에 1~2회; (3) 1주에 1~2회; (4) 1주에 3~4회; (5) 매일. 이 문항 외에도 위식도역류질환과 관계 있을 것으로 생각되는 약제(proton pump inhibitor, H<sub>2</sub> blocker)의 복용력, 동반 질환, 과거 *Helicobacter pylori* 제균 치료의 병력, 음주와 흡연 습관에 대한 질문들도 포함하였다.

2) **상부 내시경검사:** 상부 내시경검사를 통해서 Barrett식도 유무를 관찰하고 역류성 식도염이나 식도협착, 식도열공 탈장(hiatal hernia) 등의 동반 여부를 확인하였다. 내시경 소견에서 Barrett식도는 식도위접합부(esophagogastric junction) 상방에서 선홍색의 원주상피식도가 관찰되는 것으로 정의하였고,<sup>5</sup> 식도위접합부에서 편평원주상피접합부(squamocolumnar junction)까지의 길이와 함께 Barrett식도의 형태적 특징들을 기록하였다. 내시경검사서 식도위접합부는 위점막주름의 근위부와 식도가 만나는 곳으로 정하였다.<sup>5</sup>

역류성 식도염은 Los Angeles 분류법에 따라 정의하였고,<sup>13</sup> 식도열공 탈장은 흡기시 식도위접합부가 식도열공을 통하여 흉강내측으로 1 cm 이상 탈출한 것으로 정의하였다.

3) **병리학적 관찰:** 내시경검사서 Barrett식도가 의심되는 경우에는 편평원주상피 경계 직하방에서 최소 2개 이상의 점막조직 생검을 시행하였다. 생검 조직은 모두 일괄 수거하여 Alcian-blue 염색(pH 2.5)을 시행한 후 미국 소화기학회에서 권유하는 진단기준에 따라<sup>5</sup> 두 명의 병리의사가 판정하게 하였다. 병리 소견이 일치하지 않을 때에는 두 명의 병리의사가 동시에 재검하여 합의하여 판정하였다.

4) **통계학적 분석:** 연구참여자 중 내시경으로 Barrett식도가 의심되어 조직검사를 시행한 환자들을 특수 장상피화생이 증명된 군과 증명되지 않은 대조군으로 나누어 분석하였다. chi-square test를 시행하여 두 군간의 차이를 비교하였고 chi-square test에서 유의한 상관관계를 보일 경우 다항 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 통계 분석은 SAS 프로그램(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하였으며, P값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

## 결 과

### 1. 원주상피화생과 Barrett식도

총 25,536명의 검진자들 중 선홍색의 원주상피식도가 관찰되어 Barrett식도 의심하여 조직검사를 진행한 후 학술위원회에 사진제출이 완료된 경우는 601명이었다. 이들 601명 중 배세포를 포함한 특수 장상피화생이 증명되어 Barrett식도를 확진한 환자는 184명으로 내시경적 Barrett식도 소견과 병리검사 결과의 일치율은 30.6% (184/601)로 나타났다. 특수 장상피화생이 확인되지 않은 417명 중에서 376명(90.2%)은 원주상피화생만이 관찰되었고, 나머지 41명(9.8%)은 편평상피만 관찰되었다. 모든 조직검사서 이형성증(dysplasia)은 발견되지 않았다.

### 2. 특수 장상피화생 유무에 따른 분석

조직검사를 시행한 601명 중에서 특수 장상피화생이 증명된 184명과 특수 장상피화생이 증명되지 않은 대조군 417명으로 나누어 분석하였다. 두 군에서 남녀간 비율이나 체질량계수(body mass index), 음주와 흡연 습관, *H. pylori* 감염여부 등에서는 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1). 그러나 특수 장상피화생군에서 40세 미만이 15.2%, 60세 이상 21.7%였고, 대조군은 40세 미만 26.1%, 60세 이상 11%로 나이가 많을수록 특수 장상피화생의 빈도가 높은 것으로 나타났다( $P < 0.001$ ). 또한 증상 호전을 위한 약제(proton pump

inhibitor 및 H<sub>2</sub> blocker) 복용력이 특수 장상피화생군에서 27.1%, 대조군에서는 14.7%로 유의한 차이를 보였으며

**Table 1.** Individuals and Clinical Parameters Associated with Intestinal Metaplasia by Histologic Confirmation

Parameters	SIM (+) n=184 (30.6)	SIM (-) n=417 (69.4)	P value
Gender			0.736
Male	125 (68.3)	279 (66.9)	
Female	58 (31.7)	138 (33.1)	
Age (yr)			< -0.001 <sup>c</sup>
< 40	28 (15.2)	109 (26.1)	
40 ~ 59	116 (63.0)	262 (62.8)	
≥ 60	40 (21.7)	46 (11.0)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.863
< 23	54 (29.7)	109 (26.1)	
23 ~ 25	46 (25.3)	262 (62.8)	
≥ 25	82 (45.1)	46 (11.0)	
Alcohol (≥ once/week) <sup>a</sup>			0.783
Yes	72 (46.8)	186 (48.1)	
No	82 (53.2)	201 (51.9)	
Smoking <sup>a</sup>			0.676
Yes	50 (36.3)	119 (30.8)	
No	103 (63.7)	267 (69.2)	
<i>H. pylori</i> test positive <sup>a</sup>			0.762
Positive	24 (55.8)	112 (58.3)	
Negative	19 (44.2)	80 (41.7)	
Use of acid-suppressing drug <sup>a,b</sup>			0.010 <sup>c</sup>
Yes	23 (27.1)	38 (14.7)	
No	62 (72.9)	220 (85.3)	

Values are presented as n (%).

SIM, specialized intestinal metaplasia.

<sup>a</sup>Data missing due to incomplete record. <sup>b</sup>Acidsuppressing drug; proton pump inhibitor or H<sub>2</sub> blocker. <sup>c</sup>Statistically significant.

(*P*=0.01), 특수 장상피화생군에서 적어도 한 가지 이상의 위 식도역류 증상을 더 많이 호소하는 것으로 나타났다(62.2% vs. 45.9%, OR, 1.94; 95% CI, 1.34~2.81) (Table 2). 7가지의 위식도 역류증상 중에서도 가슴 쓰림(31.1% vs. 22.4%, OR, 1.56, 95% CI, 1.04~2.33)과 흉통(22% vs. 12%, OR, 2.07; 95% CI, 1.29~3.33), 기침(12.2% vs. 7.1%, OR, 1.83; 95% CI, 1.00~3.33) 증상이 통계적으로 유의하게 특수 장상피화생군에서 더 빈번한 것으로 나타났다(Table 2). 그러나 역류성 식도염이나 식도열공 탈장의 유무, Prague 분류법<sup>14</sup>에 따른 원주상 피식도의 길이나 형태(tongue-like projection, length of circumferential metaplasia) (Fig. 1) 등 내시경 소견에서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 이들의 예를 찍은 사진을 보아도 특수 장상피화생군 유무에 따른 육안적 차이를 알아내기는 어려웠다(Fig. 2).

**고 찰**

바렛식도는 만성 위식도역류로 인한 위산의 자극으로 하

**Table 3.** Comparison of Endoscopic Findings according to the Presence of Intestinal Metaplasia

Endoscopic findings	SIM (+) (n=184)	SIM (-) (n=417)	P value
Esophagitis	70 (38.0)	142 (34.1)	0.345
Hiatal hernia	22 (12.0)	39 (9.4)	0.330
Length of maximal metaplasia (mm)	8.7±6.2	7.7±5.9	0.481
Length of circumferential metaplasia (mm)	9.0±6.5	8.4±6.2	0.442

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

SIM, specialized intestinal metaplasia.

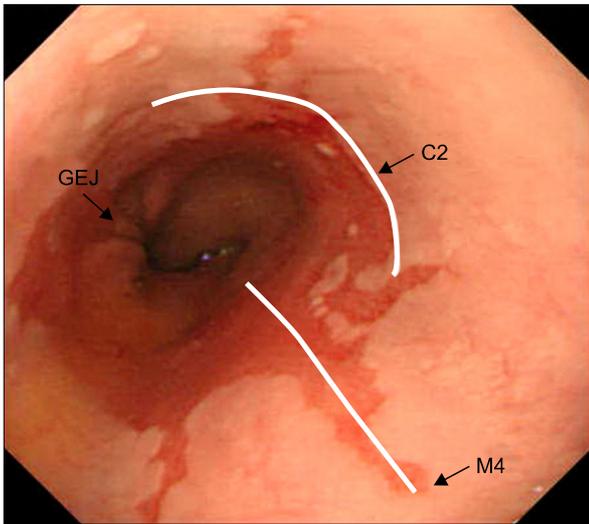
**Table 2.** Comparison of Reflux Symptoms according to the Presence of Intestinal Metaplasia

Symptoms	SIM (+) (n=184)	SIM (-) (n=417)	P value	OR (95% CI)
Any 7 symptoms <sup>a</sup>	102 (62.2)	188 (45.9)	< 0.001	1.94 (1.34~2.18)
Heartburn	51 (31.1)	92 (22.4)	0.030 <sup>b</sup>	1.56 (1.04~2.33) <sup>b</sup>
Acid regurgitation	42 (25.6)	98 (23.9)	0.667	1.10 (0.72~1.66)
Chest pain	36 (22.0)	49 (12.0)	0.020 <sup>b</sup>	2.07 (1.29~3.33) <sup>b</sup>
Hoarseness	24 (14.6)	43 (10.5)	0.162	1.46 (0.85~2.50)
Globus sensation	23 (14.0)	41 (10.0)	0.166	1.47 (0.85~2.53)
Cough	20 (12.2)	29 (7.1)	0.047 <sup>b</sup>	1.83 (1.00~3.33) <sup>b</sup>
Epigastric soreness	51 (31.1)	98 (23.9)	0.076	1.44 (0.96~2.14)

Values are presented as n (%).

SIM, specialized intestinal metaplasia.

<sup>a</sup>Seven symptoms; heartburn, acid regurgitation, chest pain, hoarseness, globus sensation, cough, epigastric soreness. <sup>b</sup>Statistically significant.

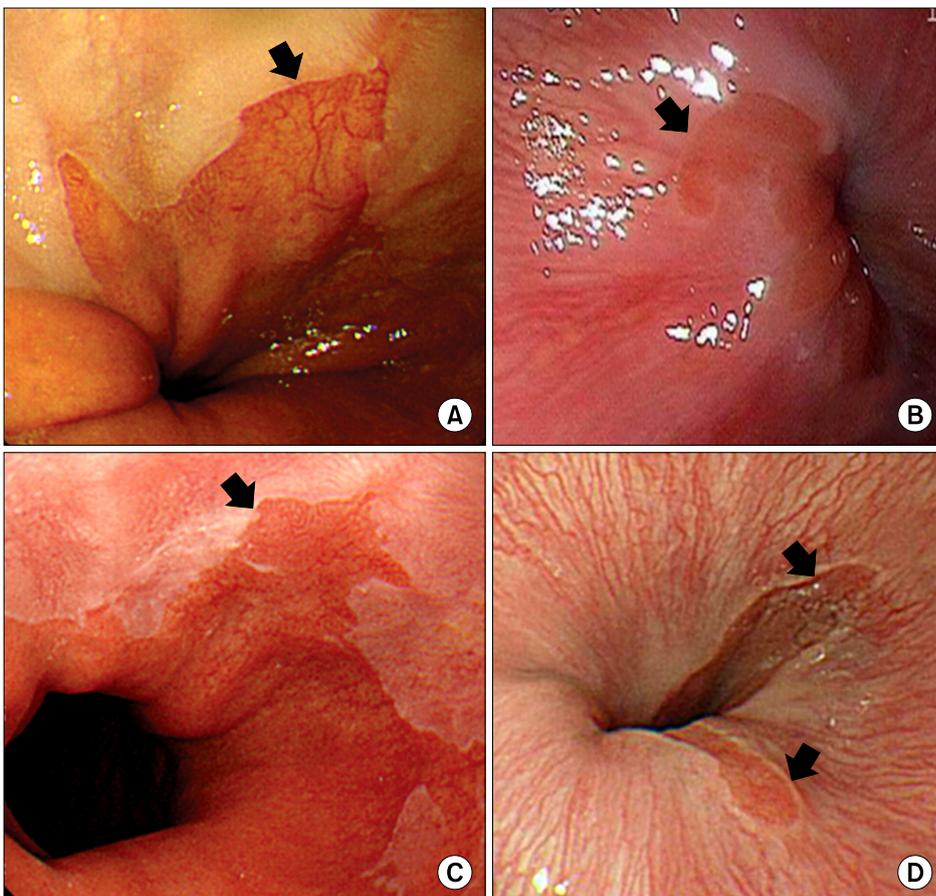


**Fig. 1.** An example of endoscopic Barrett's esophagus showing an area classified as C2M4. GEJ, gastroesophageal junction; C, the distance between the GEJ and proximal margin of the circumferential columnar epithelium; M, the distance between the GEJ and proximal margin of the longest "tongue-like" segment of columnar epithelium.

부식도의 편평상피가 원주상피로 대체되어 발생하는 것으로 내시경 소견 및 조직학적 검사로 진단한다.<sup>5</sup> 특수 장상피화생과 달리 식도의 원주상피화생이나 위 분문부 장상피화생은 식도 샘암종 발생률이 낮은 것으로 알려져 있어<sup>15,16</sup> 바렛식도의 진단에서 특수 장상피화생은 필수적인 것으로 간주되어 왔다. 바렛식도에서 특수 장상피화생이란 산성 점액(acid mucin)을 분비하는 배세포(goblet cell)가 포함된 원주상피화생을 의미하며 Alcian-blue (pH 2.5) 염색에 양성을 나타낸다.<sup>6</sup>

그러나 내시경 육안소견과 함께 일부 조직검사만으로 바렛식도를 진단하는 것은 검사의 정확도 문제와 함께 위음성 또는 위양성에 의한 진단오류 가능성을 항상 내재하고 있다.<sup>17</sup> Bak 등<sup>18</sup>은 내시경검사서 원주상피식도가 없는 환자에서 식도위접합부 조직검사를 시행하였을 때 특수 장상피화생이 57%에서 발견되었다고 보고한 바 있다. 따라서 우리나라와 같이 위축성 위염과 함께 분문부의 장상피화생이 매우 흔한 경우, 조직검사서 장상피화생이 증명되었다고 해서 바렛식도로 진단하는 것은 위양성률이 높을 수 있음을 지적하고 있다.<sup>18</sup>

본 연구 결과 원주상피식도가 의심되어 조직검사를 시행



**Fig. 2.** Endoscopic findings of columnar-lined esophagus. Specialized intestinal metaplasia not found on the columnar epithelium (arrows) in the case (A) and (B). In contrast, case (C) and (D) have specialized intestinal metaplasia (arrows), thus can be diagnosed as Barrett's esophagus.

한 환자들 중에서 특수 장상피화생이 확인되어 바렛식도가 진단된 경우는 30.1% (184/601)였다. 바렛식도 진단 시 위염성 또한 문제가 되고 있는데, 특히 원주상피식도의 길이가 짧고 조직검사 수가 적을수록 위염성률이 높다는 것이 잘 알려져 있다.<sup>5</sup> 따라서 바렛식도의 진단을 위해서는 정확한 위치에서 충분한 수의 조직 생검을 얻는 것이 중요하다. 그러나 하부식도에서의 조직검사는 출혈이나 흉통, 부정맥 등 합병증으로 인해 제한적일 수 밖에 없다는 점이 문제이다. 또한 몇몇 연구자들에 의해 식도 원주상피화생만으로도 전암성 병변으로서의 가능성이 대두되었고, 최근 이를 뒷받침하는 연구가 발표되어 논란이 가중되고 있다.<sup>19</sup> Liu 등<sup>19</sup>은 배세포를 포함하지 않는 원주상피화생도 특수 장상피화생과 동일한 DNA 이상 변화가 발생한다고 보고하였으며, 따라서 식도 원주상피화생을 전암성 병변으로 고려할 것을 제안하고 있다. 이와 같이 서구에서도 바렛식도의 적절한 진단에 대한 논란이 지속되는 상황에서 우리나라 환자들에서 나타나는 특수 장상피화생의 임상적 의미를 다시 한번 확인해 볼 필요가 있을 것이다.

본 연구에서 특수 장상피화생군의 경우 40세 이상이 84.7%였으나 대조군 식도에서는 73.9%로 40세 이상의 환자의 비율이 특수 장상피화생군에서 의미있게 높은 것으로 나타났다( $P=0.02$ ; OR, 14.39; 95% CI, 1.5~136.9). 이러한 결과는 연령이 증가할수록 바렛식도의 유병률이 증가한다는 기존 연구결과와도 일치하는 것으로,<sup>20</sup> 특수 장상피화생의 경우 그렇지 않은 경우보다 더 장기간의 위식도역류 자극이 있었음을 시사하는 소견으로 생각된다. 또한 위식도 역류증상에 대한 설문조사에서 특수 장상피화생군은 62.2%에서 증상이 있다고 답한 것에 비해 대조군은 45.9%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $P<0.001$ ). 위식도 역류증상으로 인한 약제(proton pump inhibitor 또는 H<sub>2</sub> blocker) 복용력도 특수 장상피화생군이 대조군보다 더 많은 것으로 나타나(27.1% vs. 14.7%,  $P=0.01$ ) 실제 증상과의 관련성을 뒷받침하는 것으로 생각된다. 이는 단순 원주상피화생보다는 특수 장상피화생이 좀 더 만성적이고 잦은 위식도역류 자극과 관련이 있음을 의미한다고 하겠다.

여러 연구들에서 내시경으로 관찰되는 미란성 식도염이 특수 장상피화생과 유의한 관련성이 없음을 보고한 바 있는데,<sup>21,23</sup> 본 연구에서도 미란성 식도염과 식도열골 탈장 여부는 두 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 저자들은 내시경에서 원주상피식도의 길이나 모양에서도 두 군간에 차이를 확인할 수 없었다. 조직검사서 특수 장상피화생이 증명된 경우와 그렇지 않은 경우를 내시경 사진으로 비교하였을 때 육안적으로 큰 차이가 없었다(Fig. 2). 이렇듯 내시경검사만으로 식도의 특수 장상피화생과 원주상피화

생을 구별하는 것은 매우 어려우며, 이를 극복하기 위해 확대내시경이나 협대역내시경 등을 이용한 연구들이 시도되고 있으나 임상적으로 유용성을 입증하지는 못하였다.<sup>24,25</sup>

바렛식도에서 나타나는 특수 장상피화생에 대한 이전의 연구들에서, 조직검사를 통해 특수 장상피화생이 증명되는 빈도는 9~50%까지 매우 다양하게 보고되고 있으며,<sup>22,26-30</sup> 본 연구 결과에서도 30.6%의 진단율을 보였다. 이는 내시경 검사자가 원주상피식도를 진단하는 기준, 조직검사의 위치나 개수, 병리학적 진단기준 등 여러 가지 면에서 차이를 보이기 때문이다.<sup>31</sup> 내시경 소견과 조직검사 소견 사이의 큰 차이는 바렛식도 진단에 있어서 신뢰도 문제를 야기할 수 있다. 여기에 식도의 원주상피화생만으로 식도 샘암종의 전암성 병변 가능성이 제기되면서 바렛식도의 진단기준 자체에 혼란을 주고있다.<sup>19</sup>

그러나 우리나라는 바렛식도와 관련된 식도 샘암종의 빈도가 매우 낮으며 과거에 비해 증가했다는 증거도 아직 없으므로,<sup>31</sup> 이와 같은 서구의 변화를 국내에서 그대로 적용하는 것은 무리가 있다. 실제로 본 연구에서 조직검사를 시행한 환자 중에 식도 이형성증은 한 명도 없었다는 점에서 바렛식도에 의한 식도 샘암종 발생 가능성을 지나치게 강조하는 것은 오히려 문제가 될 수 있다고 생각된다. 왜냐하면 바렛식도의 과잉진단에 따른 사회적 비용 증가와 함께 과도한 건강 염려가 환자들의 삶의 질 감소로 이어질 수 있기 때문이다.<sup>17</sup>

본 연구는 특수 장상피화생과 연령증가 및 위식도 역류증상과의 관련성을 제시하기는 하였으나 이는 단면적인 비교이며, 특수 장상피화생이 바렛식도에 미치는 영향에 대해 판단하기는 어려울 것으로 생각된다. 그러나 대규모 건강검진 수진자를 대상으로 위식도역류질환에 대한 역학 연구를 진행하여 내시경적 바렛식도 진단에 일관된 진단기준을 적용하고자 했고, 두 명의 병리학자에 의해 조직학적 진단이 이루어졌다는 점에서 의의를 찾을 수 있을 것이다.

결론적으로 식도의 특수 장상피화생과 원주상피화생은 내시경소견에서는 차이를 보이지 않았지만, 특수 장상피화생군에서 위식도 역류증상을 더 많이 호소하였고 40세 이상 연령의 비율이 더 높았다. 이는 장기간의 잦은 위식도역류 자극이 특수 장상피화생과 관련이 있음을 의미하는 것으로 생각한다. 또한 위식도 역류증상이나 연령과 같은 환자의 임상정보가 내시경검사와 함께 바렛식도의 감별에 도움을 줄 수 있을 것이다. 최근 원주상피식도를 바렛식도의 정의에 포함하고자 하는 주장이 제기되고 있지만, 아직까지 원주상피식도의 생물학적 특성이나 자연사에 대해 명확히 밝혀진 바 없으므로 이에 대해서는 향후 장기간의 전향적 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-717.
2. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
3. Falk GW, Ours TM, Richter JE. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the united states. *Gastrointest Endosc* 2000;52:197-203.
4. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-640.
5. Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-797.
6. Hamilton SR, Smith RR, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol* 1988;19:942-948.
7. Paraf F, Fléjou JF, Pignon JP, Fékété F, Potet F. Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Analysis of 67 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:183-191.
8. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129:609-614.
9. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127:310-330.
10. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar lined oesophagus. A report of the working party of the British Society of Gastroenterology [http://www.bsg.org.uk/pdf\\_word\\_docs/Barretts\\_Oes.pdf](http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/Barretts_Oes.pdf) (accessed 28 August 2005).
11. Kely CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1271-1274.
12. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Shepherd NA, Watson A. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:524-530.
13. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-180.
14. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
15. Morales TG, Camargo E, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Long-term follow-up of intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1677-1680.
16. Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46:9-13.
17. Lee JH. Barrett's esophagus-with emphasis on endoscopic diagnosis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:185-198.
18. Bak YT, Jung GM, Yeon JE, et al. Validity of the specialized columnar epithelium as a diagnostic criterion of the short segment Barrett's esophagus. *Korean J Intern Med* 1998;13:99-103.
19. Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol* 2009;104:816-824.
20. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670-1677.
21. Trudgill NJ, Suvama SK, Kapur KC, Riley SA. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. *Gut* 1997;41:585-589.
22. Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1507-1511.
23. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet* 1994;344:1533-1536.
24. Guelrud M, Ehrlich EE. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;59:58-65.
25. Curvers W, Baak L, Kiesslich R, et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008;134:670-679.
26. Chalasani N, Wo JM, Hunter JG, Waring JP. Significance of intestinal metaplasia in different areas of esophagus including esophagogastric junction. *Dig Dis Sci* 1997;42:603-607.
27. Lee IS, Choi SC, Shim KN, et al. Prevalence of Barrett's esophagus remains low in the Korean population: nationwide cross-sectional prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2010;55:1932-1939.
28. Csendes A, Smok G, Burdiles P, et al. Prevalence of intestinal metaplasia according to the length of the specialized columnar epithelium lining the distal esophagus in patients with gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2003;16:24-28.
29. Voutilainen M, Färkkilä M, Juhola M, et al. Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and associations. The Central Finland Endoscopy Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999;94:913-918.
30. Manuel P. Trends in incidence and prevalence of specialized intestinal metaplasia, Barrett's esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 2003;27:999-1008.
31. Son JI, Park HJ, Song KS, et al. A single center's 30 years' experience of esophageal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2001; 16:250-253.