

위상피 종양의 내시경 점막절제술 후 치유되지 않은 인공 위궤양: 2예의 증례 보고

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소, 병리학교실*

이수현 · 천재희 · 김지현 · 박종필* · 이상길 · 이용찬

Non-healing Iatrogenic Gastric Ulcers after Endoscopic Mucosal Resection for Gastric Epithelial Neoplasia: Report of Two Cases

Soo Hyeon Lee, M.D., Jae Hee Cheon, M.D., Jie Hyun Kim, M.D.,
Jong Pill Park, M.D.*, Sang Kil Lee, M.D., and Yong Chan Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Department of Pathology*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Endoscopic mucosal resection (EMR) is widely accepted as a standard treatment for early gastric cancer or gastric adenoma. However, EMR inevitably results in the formation of large iatrogenic ulcer at the resected area. Although the characteristics of EMR-induced ulceration are not fully understood, this type of ulcer is thought to heal faster and to recur less often than non-iatrogenic gastric ulcer. Current available evidences have suggested that EMR-induced ulcers heal within 2-3 months. Herein, we report two cases of non-healing persistent gastric ulcers after EMR. One is a case of gastric carcinoma which developed at the same site of previous EMR site for the low grade dysplasia. The other is a case in which persistent EMR-induced ulcer was healed in the long run after *Helicobacter pylori* eradication therapy. (Korean J Gastroenterol 2008;51:127-131)

Key Words: Endoscopic mucosal resection; EMR-induced ulcer; Gastric neoplasia; *Helicobacter pylori*

서 론

내시경 점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)은 내시경을 이용하여 병변이 존재하는 점막 부위와 하부의 근육층을 분리하여 점막 조직과 점막하 조직의 상부를 절제하는 방법이다. EMR은 병소가 점막 내에 국한되어 있는 경우 기존의 개복 수술 대신 내시경을 통해 병변을 근치적으로 절제하여 완치를 기대할 수 있고, 절제한 조직을 회수하여 이를 병리학적으로 자세히 검토하고 치료 결과를 정확히 평가할 수 있으며, 시술 후에도 장기가 그대로 남아 있어 기능

이 보존되므로 삶의 질이 높게 유지된다. 따라서 위선종 등의 전암 병변과 점막 내에 국한된 조기위암의 일차적인 치료법의 하나로 인정되어 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 시술 예가 급격히 증가하고 있는 추세이다.¹ 그러나 여러 가지 장점에도 불구하고 EMR은 병변 부위를 포함하여 광범위하게 주위 점막 및 점막하 부위를 절제하는 침습적인 시술이므로 인공적으로 큰 위궤양을 형성하게 된다. EMR 이후 발생한 궤양의 특징 및 병리학적인 기전은 정확히 밝혀지지 않았으나 소화성 위궤양에 비해 빨리 치유되고 재발율은 낮으며,² 치유 기간은 2-3개월 내로 보고되고 있다.^{2,4}

접수: 2007년 7월 23일, 승인: 2007년 12월 24일
연락처: 천재희, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (02) 2228-1990, Fax: (02) 393-6884
E-mail: geniushee@yuhs.ac

Correspondence to: Jae Hee Cheon, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: geniushee@yuhs.ac

최근 저자들은 EMR 후 발생한 인공 위궤양이 수개월 이상 치유되지 않고 남아 있는 증례들을 각각 다른 방법으로 치료한 2예를 경험하여 보고한다. 이를 통해 EMR 후 수개월 동안 내시경 추적관찰을 시행하여 궤양이 치유되지 않고 남아있을 경우 잔류암이나 소화성 궤양을 유발하는 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 균에 대한 검사 및 치료와 같은 원인 기저 질환을 적극적으로 찾는 것이 필요함을 밝히고자 한다.

증 례

1. 증례 1

67세 남자가 개인 의원에서 건강 검진을 위해 상부위장관 내시경 검사를 시행하였고 위선종(gastric adenoma)을 의심하여 내원하였다. 과거력에서 8년 전 결핵으로 진단받고 3개월간 항결핵약제를 복용하였으며 흡연 및 음주력은 없었다. 내원 당시 의식상태는 명료하였으며 진신상태는 양호하였다. 활력징후는 혈압 100/70 mmHg, 호흡수는 18회/분, 체온은 36.5°C였다. 경부에서 만져지는 림프절은 없었으며 흉부청진 소견은 정상이었다. 복부검사서 장음은 정상이었고, 압통이나 반발통은 없었으며 만져지는 종괴나 비종대의 소견은 없었다. 직장수지검사서 항문 주위 누공이나 열상은 없었고, 사지 및 신경학 검사는 정상이었다. 말초혈액검사서 백혈구 4,350/mm³, 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 261,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사서 혈당 87 mg/dL, BUN 21.6 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 콜레스테롤 182 mg/dL, 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 알칼리 포스파타제 79 IU, AST/ALT 29/18 IU/L이었다. 요 검사 및 혈액응고검사는 정상이었다. 내시경 검사에서 위 전정부 전벽에 15 mm 크기의 평편용기형 점막 병변이 관찰되었고 조직검사서 저등급 형성이상(low grade dysplasia)으로 진단되었다. 이 병변에 대해 EMR을 시행하였으며 절제된 조직의 한쪽 면에서 절제면 양성이었으나 악성세포는 관찰되지 않았다(Fig. 1A). EMR로 제거된 조직 검사서 절제면 양성이 관찰되어(Fig. 1B), EMR 시행 한 달 후 추적 내시경검사를 시행하였다. EMR을 시행한 위치에서 궤양 병변이 관찰되어 재생검을 시행하였고 중등도의 분화도를 보이는 위선암종(gastric carcinoma)이 진단되었다(Fig. 1C). 그러나 환자가 자의로 병원에 오지 않아 추적관찰이 중단되었다가 8개월 후 속쓰림 증상이 있어 내시경 검사를 다시 시행하였다(Fig. 2A). 내시경 검사에서 육안적으로 악성 위궤양이며 조직검사서 위선암종으로 진단되어 복부 전산화단층촬영을 시행하였으며, 복강 내 림프절 전이나 원격전이 소견은 관찰되지 않아 다빈치 로봇을 이용한 복강경하 위아전절제술

을 시행하였다. 위 전정부의 종양 크기는 가로 2.5 cm, 세로 2 cm였고 침범 깊이는 점막하 암 sm3에 해당하였으며 침범된 림프절은 없어 조기위암 type III에 해당하였다(Fig. 2B). 현재 환자는 수술 후 재발의 증거가 없어 추가적인 항암 및 방사선 요법은 시행하지 않고 외래에서 경과관찰 중이다.

2. 증례 2

60세 남자환자가 건강 검진을 위해 시행한 상부위장관내시경 검사에서 이상 소견이 발견되어 입원하였다. 과거력에서 24년 전 당뇨병으로 진단받고 인슐린으로 혈당을 조절하고 있으며, 20년 전 고혈압을 진단받고 약물복용 중이었다. 5년 전 일과허혈발작(transient ischemic attack)과 협심증으로 관상동맥확장술을 시행받았다. 흡연력은 없으며 음주력은 1주일에 3-4회 소주 1병을 30년 동안 마시다가 2년 전부터 금주한 상태였다. 내원 당시 의식상태는 명료하였으며 진신상태는 양호하였다. 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 호흡수는 16회/분, 체온은 36.5°C였다. 경부에서 만져지는 림프절은 없었으며 흉부청진 소견은 정상이었다. 복부검사서 장음은 정상이었고, 압통이나 반발통은 없었으며 만져지는 종괴나 비종대의 소견은 없었다. 직장수지검사서 항문 주위 누공이나 열상은 없었고, 사지 및 신경학 검사는 정상이었다. 말초혈액검사서 백혈구 4,530/mm³, 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 214,000/mm³이었고, 혈청 생화학검사서 혈당 225 mg/dL, BUN 18.8 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 총 단백 6.6 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, AST/ALT 17/14 IU/L이었고 당화혈색소는 7.3%였다. 본원에서 시행한 내시경 검사에서 위의 전벽에 15 mm 크기의 용기된 점막의 발적이 관찰되어 조기위암을 의심하였고 조직검사서 반지세포암종(signet ring cell carcinoma)으로 진단되었다(Fig. 3A). 복부 전산화단층촬영에서 병변 주위에 커져 있는 림프절이나 원격 전이 소견은 관찰되지 않았고 내시경초음파에서 병변이 점막에만 국한되어 있었으며 환자가 수술을 원하지 않아 EMR을 시행하였다. 최종 병리조직 검사서 점막내근육층까지만 침범한 조기위암으로 진단되었으며, 절제면에서 악성세포가 관찰되지 않았고 림프관 침범이 없어서 수술하지 않고 외래에서 내시경 추적검사를 진행하였다. EMR 2개월과 6개월 후 시행한 내시경에서도 궤양이 치유되지 않고 여전히 남아 있으나(Fig. 3B) 조직 검사서 악성세포는 관찰되지 않았고 신속요소분해효소 검사서 양성으로 보고되어 *H. pylori* 제균요법으로 7일간 lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 복용하였고 추가로 1달간 lansoprazole 30 mg 하루 1회 복용하였으며 제균 치료 후 추적 내시경 검사서 궤양은 치유되었고 조직검사서 악성세포는 여전히 관찰되지 않았다(Fig. 3C). 조직검사와 신속요소분해효소 검사에서 모두 *H.*

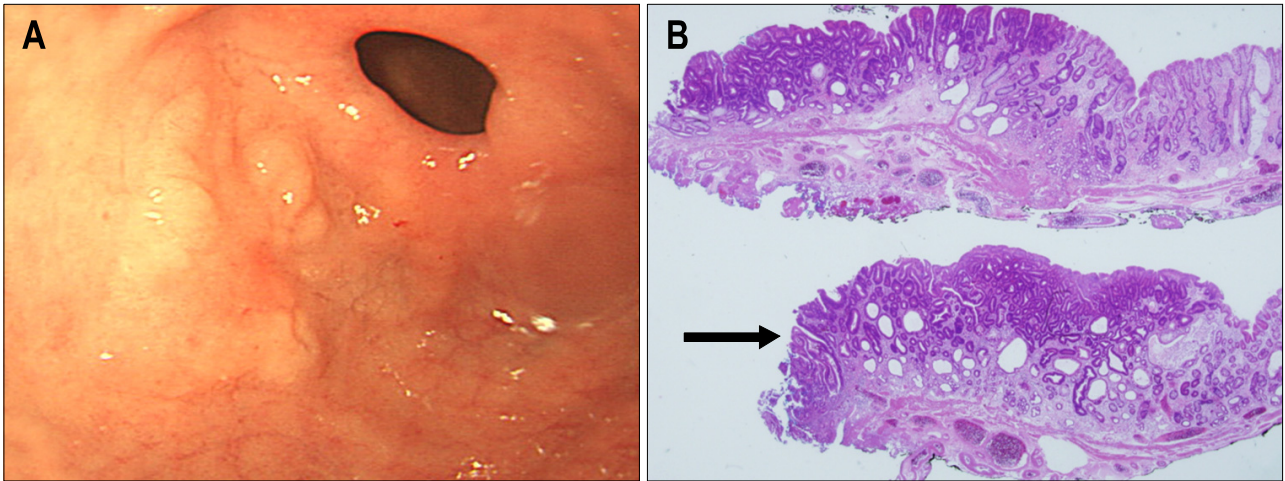


Fig. 1. (A) Endoscopic finding. A 15 mm-sized flat elevated mucosal lesion with slightly opalescent villous surface is observed in the anterior wall of prepyloric antrum. (B) Pathologic finding of the endoscopically resected specimen. There is some focal involvement of dysplasia in one lateral resection margin (black arrow, H-E stain, $\times 40$) of the resected specimen (epithelial dysplasia, low grade). (C) Endoscopic finding. One month after the endoscopic mucosal resection (EMR), 5 \times 1 mm sized ulcerative lesion with mucosal folding is noted at the previous EMR site.

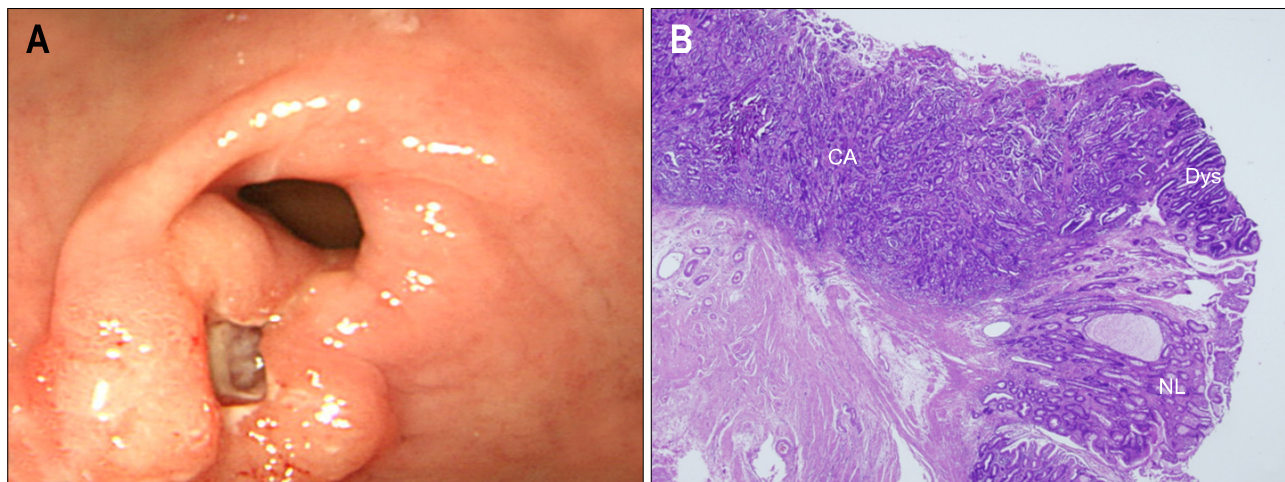


Fig. 2. (A) Endoscopic finding. Eleven months after the endoscopic mucosal resection (EMR), there is a distinct ulcer associated with abnormalities of the surrounding fold, of 15mm size at the previous EMR site. (B) Pathologic finding of the surgically resected specimen. It reveals adenocarcinoma, moderately differentiated, infiltrating into the deep submucosa (H-E stain, $\times 40$). CA, cancer; Dys, dysplasia; NL, normal tissue.

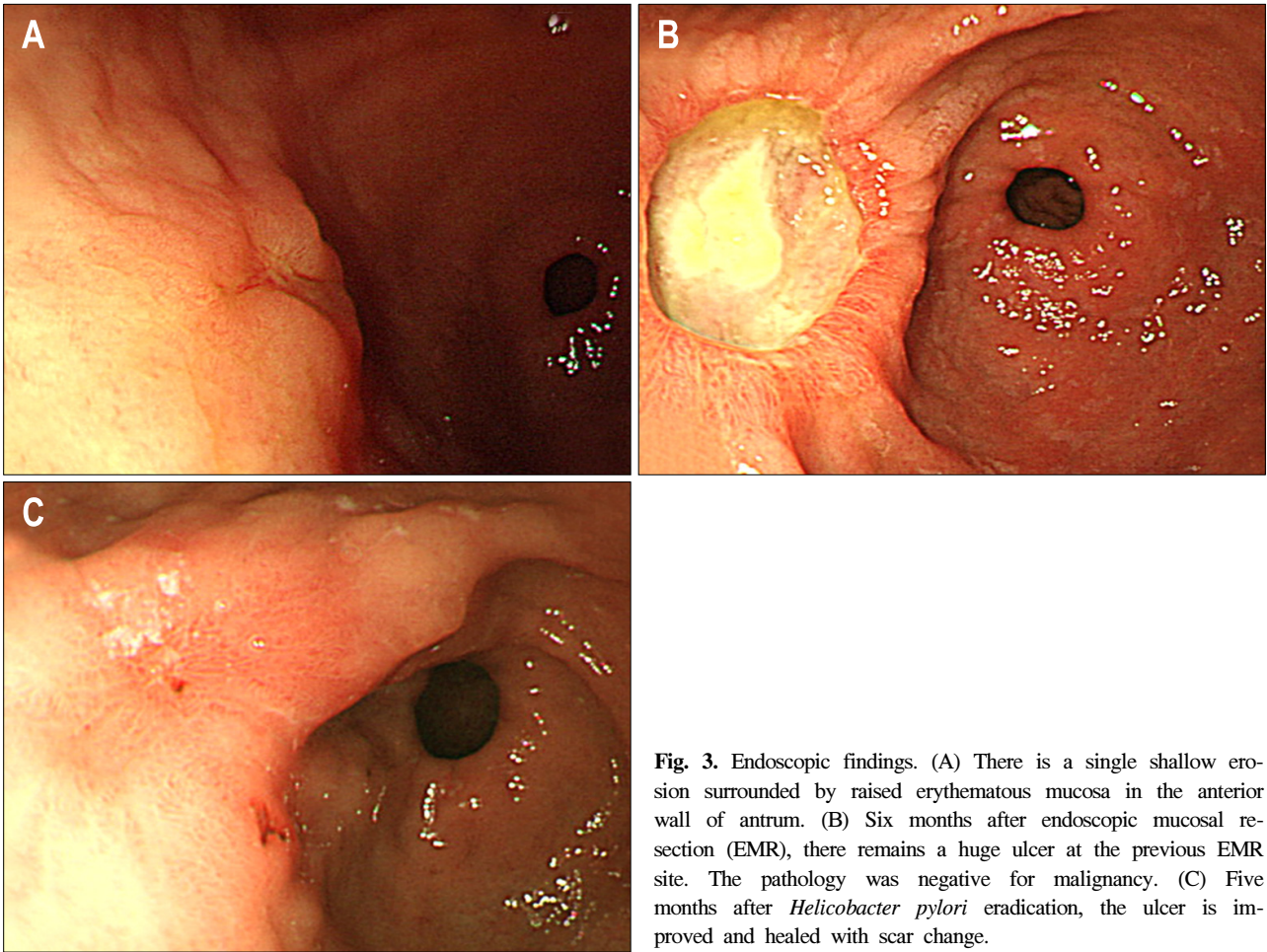


Fig. 3. Endoscopic findings. (A) There is a single shallow erosion surrounded by raised erythematous mucosa in the anterior wall of antrum. (B) Six months after endoscopic mucosal resection (EMR), there remains a huge ulcer at the previous EMR site. The pathology was negative for malignancy. (C) Five months after *Helicobacter pylori* eradication, the ulcer is improved and healed with scar change.

*pylori*는 발견되지 않았다.

고 찰

우리나라는 *H. pylori*의 높은 감염률 및 식생활 습관 등의 요인으로 위암 발생률이 매우 높다. 이에 따라 조기 위암에 대한 검진을 목적으로 한 위내시경 시행이 증가하고 있으며 이를 통해 위암의 전구병변인 형성이상이나 조기위암에 대한 진단 빈도가 높아지고 있는 추세이다. 그 중 조기위암은 위내시경을 통한 스크린의 역할이 증가되어 전체 위암의 35% 이상으로 보고되었으며⁵ 현재는 50%를 넘을 것으로 예상된다. 또한 우리나라에서는 일본에 버금가는 빈도로 위상피 종양의 치료로서 EMR이 보편화되고 있는 실정이다. 이를 토대로 계산하면 연간 2,000예 이상의 EMR이 시행되고 있을 것으로 추정되며 앞으로 더욱 증가할 것으로 예상된다. EMR 시행으로 인한 인공 궤양(iatrogenic ulcer)은 대개 2-3달 이내에 치유되는 것으로 보고되어 다른 원인에 의한 위궤양에 비해 치유속도가 매우 빠른 것으로 알려져 있다. 병리기전이 명확히 입증되는 않았으나 몇몇 연구에서는

EMR로 인해 생성된 궤양이 기타 소화성 궤양에 비해 궤양 주위 점막의 혈류 흐름이 증가하기 때문에 궤양치유의 속도가 빠르다고 주장한 바 있다.^{2,4,6} 최근 한 연구에서는 EMR 시행 후 3개월째 시행한 내시경에서 EMR 인공 궤양이 100% 치유되었다.⁷

저자들은 최근 EMR 후 궤양의 치유가 되지 않고 남아 있었던 두 증례를 경험하였다. 증례 1은 저등급 형성이상으로 진단된 환자에서 EMR로 병변을 일괄절제하였으나 1달 뒤 시행한 추적 내시경에서부터 11개월이 지날 때까지 계속 궤양이 남아 있었던 경우로 위선암증으로 진단한 경우였다. 증례 2는 조기위암에 대해 EMR 후 궤양이 치유되지 않고 지속적으로 남아 있어 시행한 조직검사서서 *H. pylori* 감염이 관찰되어 제균요법을 시행함으로써 궤양이 치유되었고 잔존암은 없는 것으로 확인한 사례였다. 증례 1을 통해 조기위암 및 위상피 형성이상에 대한 EMR을 시행할 때는 첫째, 저등급의 형성이상이라 하더라도 육안으로 치밀히 병변을 관찰하고 병변 주위 점막의 악성화 가능성을 염두에 두어 의심되는 병변에 대한 완전절제를 시도해야 할 것이며, 둘째, EMR 시행 후 변연절제부에서 이형성 세포가 관찰될

경우 내시경 점막절제술의 재시행 등의 적극적인 치료 및 추적검사가 필요하다. 셋째, EMR 시행 후 추적검사에서 2-3개월이 지났는데도 궤양이 치유되지 않고 남아 있다면 반흔 부위의 비정상적인 용기부위, 점막 발적, 흰색의 삼출물을 동반한 함몰 부위의 조잡한 점막과립상, 비정상적인 모세혈관의 관찰 등 육안 이상 소견을 정확히 기록하고 잔존암이나 형성이상이 남아 있을 가능성에 대해 적극적으로 탐색해야 한다는 결론을 내릴 수 있다.

또한 증례 2에서는 조기 위암에 대해 EMR을 시행하였으나 궤양이 치유되지 않아 반복적인 재생검을 통해 잔존 위암의 가능성을 배제하였고 *H. pylori* 감염에 대해 제균요법을 시행한 후 궤양이 치유되었다. 따라서 잔류암이 없으면서 궤양이 지속적으로 치유되지 않을 경우에는 *H. pylori* 제균 치료를 고려할 수 있을 것이다. *H. pylori*가 궤양 치유를 지연시키는 기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 현재까지 알려진 바로는 점막 손상을 유발하고 위산분비를 증가시켜 궤양을 악화시키고 치유를 지연시키는 것으로 알려져 있다.⁸ 이외에도 *H. pylori*의 중요한 궤양 치유 저해 기전으로는 *H. pylori*에 의한 위점막 혈류 감소가 있다.^{6,9} 특히 위점막 혈류량은 EMR 후 생긴 인공 위궤양의 치유에 매우 중요한 역할을 하기 때문에 *H. pylori* 감염이 이런 위궤양의 치유에 영향을 미칠 것으로 추정된다. 또한 *H. pylori*는 위점막 혈류량 감소와 더불어 위궤양 치유에 필요한 여러 가지 성장 인자의 생성을 억제시킨다는 보고가 있다.^{9,10}

따라서 이론적으로 *H. pylori* 감염은 EMR 후 생긴 인공 위궤양의 치유를 지연시키므로 제균 치료를 시행하면 궤양의 치유를 촉진시킬 수 있을 것으로 생각한다. 하지만 실제 *H. pylori* 양성인 환자들에게 EMR 후 생긴 인공 궤양의 치료를 위해 제균 요법을 시행하여야 하는지 아직 확실하게 밝혀진 바는 없다. 더욱이 위 종양에 대한 EMR 후 발생한 급성 위궤양의 치유과정에서 *H. pylori* 제균요법이 어떻게 치유과정에 도움을 주는지에 대해서도 연구된 바가 없다. 다만 최근 저자의 교실에서 EMR 후 제균치료가 인공 궤양 치유에 도움이 되는지 연구한 결과 제균치료가 궤양의 치유 속도를 증가시키는 것으로 보고하였으나¹¹ EMR 시행 전 *H. pylori* 제균요법을 시행한 그룹과 그렇지 않은 그룹 간의 궤양 치유율에 차이가 없다는 연구 결과도 있어¹² 이에 대한 지속적인 추가 연구가 필요하다.

결론으로 위상피 종양에 대한 EMR을 시행했을 경우 반드시 추적 내시경 검사를 통해 궤양의 치유과정을 관찰하고 3달 이상 치료되지 않는 궤양에 대해서는 잔존 위암이나 헬리코박터 감염의 가능성 등 궤양 치료를 지연시킬 수 있는 원인에 대한 적극적으로 지속적인 추적관찰이 필요하다.

참고문헌

1. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
2. Hashimoto T, Adachii K. Changes in gastric mucosal blood flow during healing of EMR-induced ulcer: comparison with peptic ulcer. *Dig Endosc* 1997;9:127-131.
3. Hashimoto T, Adachii K, Fukumoto S. Changes of gastric mucosal blood flow during the healing process of artificial ulcer caused by endoscopic mucosal resection. (Japanese with English abstract) *Gastroenterol Endosc* 1995;7:554-560.
4. Lee SY, Kim JJ, Lee JH, et al. Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. *Gastrointest Endosc* 2004;60:213-217.
5. 정현채. 위암의 조기검진. 대한소화기학회 춘계학술대회 2003;72-78.
6. Kalia N, Bardhan KD, Atherton JC, Brown NJ. Toxigenic *Helicobacter pylori* induces changes in the gastric mucosal microcirculation in rats. *Gut* 2002;51:641-647.
7. Cho SJ, Kim SG, Lim JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on healing of iatrogenic ulcer and underlying histology after endoscopic submucosal dissection for gastric adenoma and early gastric cancer. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2007;7:26-32.
8. Lin SK, Lambert JR. *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *Scand J Gastroenterol* 1995;210(suppl):64S-69S.
9. Kalia N, Bardhan KD. Of blood and guts: association between *Helicobacter pylori* and the gastric microcirculation. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1010-1017.
10. Konturek SJ, Brzozowski T, Konturek PC, et al. *Helicobacter pylori* infection delays healing of ischaemia-reperfusion induced gastric ulcerations: new animal model for studying pathogenesis and therapy of *H. pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1299-1313.
11. 김지현, 천재희, 이용찬, 이상길, 정재복. 내시경적 점막 절제술 후 발생하는 위궤양의 치료에 있어 헬리코박터 파이로리 제균요법이 궤양 치유에 미치는 영향: 예비 연구 결과. *대한소화기내시경학회지* 2006;33(suppl 2):98S.
12. Hiroyuki U, Masanori I, Shinji T, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:293-296.