

위 선종 내시경 절제술과 위암 관련 사망

위 선종 내시경 절제술과 위암 관련 사망

2021. 12. 31

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB21-011)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2021년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA21-004)의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연 구 진

연구책임자

박재명 가톨릭대학교 서울성모병원 내과학교실 교수

조송희 한국보건의료연구원 빅데이터협력팀 부연구위원

참여연구원

이자연 한국보건의료연구원 빅데이터협력팀 부연구위원

김민지 한국보건의료연구원 빅데이터협력팀 주임연구원

임현우 가톨릭대학교 예방의학교실 교수

신가영 가톨릭대학교 서울성모병원 내과학교실 임상조교

차 례

요약문	i
Executive Summary	vi
I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구목적	4
II. 선행연구 및 현황	5
1. 위선종 개요	5
2. 진단 및 치료	7
3. 선행연구	14
III. 내시경 절제술의 효과성 - 빅데이터 분석 연구	20
1. 자료원	20
2. 연구설계 및 분석방법	22
3. 연구결과	30
IV. 내시경 절제술의 효과성 -단일기관 자료 분석 연구	51
1. 위선종 진단 코드 타당성 검증	51
2. 내시경 절제술 효과성	53
V. 고찰 및 결론	59
1. 연구결과 요약	59
2. 연구의 의의 및 한계점	62
VI. 참고문헌	64
VII. 부록	66

표 차례

표 2-1. 위암 및 고도 이형성 선종 분류기준	8
표 2-2. 위선종 내시경 점막 절제술의 치료결과 및 합병증	10
표 2-3. 위선종 내시경 점막하 박리술의 치료결과 및 합병증	10
표 2-4. ESD, EMF 비교	11
표 2-5. 아르곤 플라즈마 응고술의 치료결과 및 합병증	12
표 2-6. 내시경적 점막하 박리절제술(위) 건강보험 급여기준	13
표 3-1. 연구 자료원 및 활용 내용	20
표 3-2. 위선종 상병코드 및 내시경절제술 처치 코드	22
표 3-3. 연구대상자의 선정 및 제외 기준	24
표 3-4. 공변량 정의	25
표 3-5. 약제코드	26
표 3-6. 일반인구 누적 사망률 산출 방법	28
표 3-7. 건강검진 수검 여부에 따른 기저특성 - 성향점수 매칭 이전	32
표 3-8. 건강검진 수검 여부에 따른 기저특성 - 성향점수 매칭 이후	36
표 3-9. 위암 발생: 매칭 전	39
표 3-10. 검진여부에 따른 위암 발생: 매칭 전	39
표 3-11. 위암 발생: 매칭 후	40
표 3-12. 검진여부에 따른 위암 발생: 매칭 후	40
표 3-13. 추적관찰 상부위장관내시경 시행 빈도	41
표 3-14. 추적관찰 상부위장관내시경 시행 빈도에 따른 위암발생	41
표 3-15. 위암 표준화발생률	42
표 3-16. 민감도분석: 위암 표준화발생률	43
표 3-17. 위암 사망: 매칭 전	44
표 3-18. 검진여부에 따른 위암 사망: 매칭 전	44
표 3-19. 위암사망: 매칭 후	44
표 3-20. 검진여부에 따른 위암 사망: 매칭 후	45
표 3-21. 위암 표준화사망률	46
표 3-22. 민감도분석: 위암 표준화사망률	46
표 3-23. 전체 사망 발생: 매칭 전	47

표 3-24. 검진여부에 따른 전체 사망 발생: 매칭 전	48
표 3-25. 전체 사망 발생: 매칭 후	48
표 3-26. 검진여부에 따른 전체 사망 발생: 매칭 후	48
표 3-27. 전체 표준화발생률	49
표 3-28. 민감도분석: 전체 표준화사망률	50
표 4-1. 상병코드 및 병리결과 간 진단명 일치 여부	52
표 4-2. 진단정확도 결과	53
표 4-3. 연구 대상자 기저특성	56
표 4-4. 내시경 절제술 이후 위암발생 위험요인	58
표 7-1. 위암 발생: 매칭 후	67
표 7-2. 검진여부에 따른 위암 발생: 매칭 후	67
표 7-3. 표준화 위암 발생률	68
표 7-4. 위암사망 발생: 매칭 후	69
표 7-5. 검진여부에 따른 위암사망 발생: 매칭 후	69
표 7-6. 위암 표준화 사망률	70

그림 차례

그림 1-1. 국내외 암 발생 현황(2018년 기준)	01
그림 1-2. 위암발생 기전	02
그림 2-1. 위 선종의 형태	05
그림 2-2. 저도 및 고도 이형성증의 병리학적 결과	07
그림 2-3. 위선종 내시경 절제술	09
그림 2-4. 위선종 중증도에 따른 위암 발생률	14
그림 2-5. 누적 위암 발생률	15
그림 2-6. 조기위암 및 위선종 내시경 절제술 이후 위암 발생	17
그림 2-7. 위선종 내시경 절제술 후 위암발생 예비연구 연구설계	19
그림 3-1. 연구설계 도식도	23
그림 3-2. 자료 분석 설계	23
그림 3-3. 연구대상자 선정 흐름도	30
그림 3-4. 위암발생(매칭전)	40
그림 3-5. 위암발생(매칭후)	40
그림 3-6. 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률	42
그림 3-7. 민감도 분석: 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률	43
그림 3-8. 위암사망(매칭전)	45
그림 3-9. 위암사망(매칭후)	45
그림 3-10. 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률	46
그림 3-11. 민감도 분석: 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률	47
그림 3-12. 전체 사망(매칭전)	49
그림 3-13. 전체 사망(매칭후)	49
그림 3-14. 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 전체 사망 발생률	50
그림 3-15. 민감도 분석: 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 전체 사망률	50
그림 4-1. 연구대상자 선정 흐름도	52
그림 4-2. 연구대상자 선정 흐름도	55
그림 4-3. 위암군과 선종군 간 위암 발생 및 선종 재발	57

그림 4-4. 위선종군 vs. 위암군 위암 발생	58
그림 7-1. 위암발생 - 카플란-마이어 생존곡선(매칭후)	67
그림 7-2. 중재군과 일반인구집단의 누적위암발생률	68
그림 7-3. 위암사망 - 카플란-마이어 생존곡선(매칭후)	69
그림 7-4. 중재군과 일반인구집단의 누적위암사망발생률	70

요 약 문

□ 연구배경 및 목적

우리나라 위암 발생률은 세계적으로 가장 높은 수준이며, 1983년 공식적인 암발생 통계를 집계하기 시작한 이래 줄곧 남성 암발생률 1위를 차지하고 있다. 2019년에 발표된 암등록 통계자료에 의하면 2017년 국내 위암 신환자는 2만 9,685명으로 전체 암 발생자 23만 2,255명의 12.8%를 차지하였으며 인구 10만 명 당 조발생률은 57.9건으로 이는 미국의 약 10배 수준에 달한다.

우리나라는 위암을 조기에 발견하여 사망률을 낮추면서 환자 예후 개선 및 삶의 질을 유지하기 위해 국가 암검진 사업에 위암 검진을 포함하여 만 40세 이상 성인을 대상으로 위장조영술 또는 상부위장관 내시경 검사를 2년마다 시행하고 있다. 이와 더불어 소화기내시경 검사의 보편화와 국민의 건강검진에 대한 인식 개선은 위암의 조기 발견에 일조하였으며 조기 위암 발견과 더불어 위선종의 진단 역시 지속적으로 늘어나고 있다.

위선종은 위암의 전구병변으로 간주되고 있기 때문에 고도 위선종의 경우 내시경적 절제술을 시행하는 것을 치료 원칙으로 하고 있으며, 저도의 경우에도 논란이 있기는 하나 내시경적 절제술을 시행하는 추세이다. 위선종 발생 건수가 매년 증가함에 따라 내시경적 절제술 수행 빈도 및 의료비 규모 역시 증가 추세를 보이고 있으나 그 치료효과에 대한 근거는 매우 부족한 상황이다. 서양에서 발생률이 높은 대장암의 경우 위암과 마찬가지로 대장용종이 진행하여 암이 발생한다고 알려져 있으며 치료 방법 역시 내시경적 절제술을 통한 제거를 원칙으로 한다. 대장용종의 내시경적 절제술에 대한 치료효과 연구는 다수가 존재하며 대장용종 제거 시 대장암 발생위험과 대장암 관련 사망이 감소한다고 알려져 있다¹⁾²⁾. 또한 대장용종 절제 시 용종의 개수, 조직형, 크기 등에 따라 추적 검사의 시기가 가이드라인에 반영되어 있다. 반면 위선종에 대한 내시경적 절제 이후 위암 발생과 사망률이 감소되는지 여부에 대한 추적 관찰 연구가 부재하며, 따라서 위선종 절제술 시행 이후 관리 방안에 대한 가이드라인도 제시되어 있지 않다.

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단 건강보험 청구자료, 국립암센터 암등록통계자료,

-
- 1) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. The New England journal of medicine. 1993;329(27):1977-81.
 - 2) Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. The New England journal of medicine. 2012;366(8):687-96.

통계청 자료 등 국내 보건의로 빅데이터를 활용하여 위선종을 내시경적 절제술로 제거한 이후 전체 사망률, 위암 발생 및 위암 관련 사망률을 확인하였다. 또한 단일기관 환자자료 분석을 통해 빅데이터를 통한 대상자 정의 및 임상결과의 타당성을 검토하였다.

□ 연구방법

본 연구는 위암의 전구병변으로 알려져 있는 위선종을 내시경적 절제술로 제거하는 치료 방법의 효과를 확인하기 위해 보건의로 분야 빅데이터 분석 연구를 수행하였다. 국민건강보험공단 건강보험 청구자료 맞춤형 자료를 통해 2011년 1월 1일~2013년 12월 31일 사이에 위선종을 진단 받고 6개월 이내에 내시경 절제술을 시행받은 40세 이상 환자를 중재군(위선종(adenoma)군)으로 정의하였다. 대조군은 2011년 1월 1일~2013년 12월 31일 사이에 국가검진 또는 민간에서 상부위장관내시경을 받은 40세 이상 대상 중 중재군과 성별, 연령 및 입적연도를 매칭한 대상자(대조군1, 비위선종(non-adenoma) 대조군)과 일반인구(대조군2)로 정의하였다. 연구 대상 중 입적일 이전 2년 이내에 위선종으로 내시경 절제술을 받은 경우, 위궤양 등의 위수술을 받은 경우 및 암(ICD-10 C code) 발생 내역이 있는 경우는 제외하였다. 또한 위선종 및 위암의 발생 기간 등 임상적 특성과 최소 추적관찰 기간을 고려하여 입적일 이후 1년 이내에 관심 결과지표(위암 발생, 사망)가 발생한 환자의 경우 제외하였으며 입적일 이후 1년 이내에 위선종을 진단 받은 대조군을 추가 제외하였다.

위선종 내시경절제술의 효과를 확인하기 위해 위암 발생, 위암 사망 및 전체 사망을 결과지표로 포함하였으며 결과지표에 영향을 줄 수 있는 공변량으로 성, 연령, 소득수준 등의 일반적 특성과 헬리코박터 치료여부, 아스피린, 스타틴 등 약물복용력, 동반질환 여부 등의 임상적 특성을 고려하였다. 또한 일반건강검진 이력이 있는 대상자(검진군)의 경우에는 흡연, 음주, 체질량지수를 추가로 고려하였다. 위선종군과 건강보험 청구자료를 통해 정의한 상부위장관내시경을 받았으나 위선종 또는 위암이 없는 대조군 간 결과지표 발생률을 비교하기 위해 콕스비례위험모형을 통한 위험비를 추정하고 생존분석을 수행하였다. 기본 분석 시 사망 여부는 건강보험공단의 자격자료를 바탕으로 정의하였으며 위암 발생 여부는 암등록통계자료를 기준으로 정의하였다. 이 때 자료원의 타당성을 확인하기 위해 건강보험 청구자료와 암등록자료를 모두 포함하여 위암 발생 여부를 확인하고 이에 대한 민감도 분석을 수행하였다.

위선종 중재군과 일반인구 대조군과는 통계청 사망률 및 위암 발생률 자료를 이용하여 성-연령 표준화 사망률 및 성-연령 표준화 위암발생률을 산출하였다. 일반인구의 경우

대상자 제외 기준이나 공변량을 적용할 수 없으므로 자료추출 시 오류인 경우를 제외한 나머지 대상자 제외 기준을 적용하기 이전의 위선종군과 일반인구 간의 비교분석을 민감도 분석으로 추가 수행하였다.

□ 연구결과

건강보험 청구자료를 통해 추출된 분석 대상자는 총 634,533명(중재군 57,685명, 대조군 576,848명)이었으며, 제외 기준을 적용한 후 최종 분석 대상자는 위선종 중재군 44,405명, 대조군 527,945명이었다. 성향점수 매칭 이후 군 간 대상자수는 39,826명이었으며, 이 중 국가검진을 받은 검진군은 23,330명, 비검진군은 16,496명이었다. 성향점수 매칭 이후 기저특성의 분포를 검진 여부에 따라 층화하여 비교하였으며 검진군 내 중재군의 평균 연령은 63세(std 9.9), 대조군은 62.9세(std 9.9)로 유의하였으나 비검진군 내 중재군과 대조군의 평균 연령은 각각 63.9세(std 10.1), 62.6세(std 10.5)로 유의한 차이를 보였다. 성별 분포의 경우 대조군에 비해 중재군에서 남성의 비율이 높았으며 소화성 궤양 여부는 매칭 이후에 대조군에서 다소 높게 나타났다.

콕스비례위험모형을 통해 위암 발생 위험을 분석한 결과 성향점수 매칭 후 비위선종 대조군과 비교하여 위선종 중재군에서 위암 발생 위험이 유의하게 높은 것으로 나타났다(HR=2.84, 95% CI: 2.51-3.21). 이는 검진 여부로 층화한 결과 및 추적관찰 상부위장 관내시경 시행 빈도로 층화한 결과에서도 동일하게 나타났다. 일반인구 대조군과 비교한 성-연령 표준화 위암 발생률에서도 중재군의 위암 발생 위험은 유의하게 높은 것으로 나타났다(SIR=1.98, 95% CI: 1.84-2.13).

위암 사망은 위암 환자에서 발생한 사망으로 정의하였으며 성향점수 매칭 후 위암 사망은 대조군에 비해 중재군에서 유의하게 높게 나타났다(HR=1.66, 95% CI: 1.19-2.31). 검진 여부로 층화 시 검진군에서는 군 간 유의한 차이를 보이지 않았으며(HR=1.20, 95% CI: 0.77-1.88), 비검진군에서는 대조군에 비해 중재군의 위암 사망 위험이 약 2.4배 높은 것으로 나타났다(HR=2.44, 95% CI: 1.46-4.07). 반면 일반인구 대조군과 비교한 표준화 사망률의 경우 위선종 중재군의 위암 사망률은 대조군 대비 약 50% 낮은 것으로 나타났으며(SMR=0.50, 95% CI: 0.40-0.62) 제외 기준을 적용하지 않은 중재군에서도 같은 경향을 보였다.

전체 사망 발생을 분석한 결과 성향점수 매칭 이후 비위선종 대조군과 비교하여 중재군에서의 사망 발생이 유의하게 낮은 것으로 나타났다(HR=0.93, 95% CI: 0.89-0.97). 검진 여부로 층화하여 분석한 결과 검진군 내 중재군의 사망 발생 위험은 6% 낮았으나

통계적으로 유의하지 않았으며(HR=0.94, 95% CI: 0.88-1.00), 비검진군 내 중재군의 사망 발생 위험은 대조군에 비해 유의하게 낮게 나타났다(HR=0.92, 95% CI: 0.86-0.98). 위선종 중재군의 사망발생과 일반인구 대조군에서 산출한 기대 사망 발생을 비교한 성-연령 표준화 사망률의 경우 위선종군의 사망발생률이 일반인구 대비 50% 낮은 것으로 나타났으며(SMR=0.50, 95% CI: 0.48-0.52), 대상자 제외 기준을 적용하지 않은 경우에도 유사한 결과를 보였다.

빅데이터 분석과 별개로 서울성모병원 임상데이터자료원을 활용하여 위선종 내시경절제술을 받은 중재군에 대해 타당성을 확인하였다. 빅데이터 분석 연구와 동일한 기준으로 대상자를 정의한 후 환자의무기록을 통한 병리결과와 대조하여 진단정확도를 산출하였다. 분석결과 위선종 상병코드 및 내시경절제술 진단코드를 통한 대상자 분류의 정확도는 약 95%로 이상인 것으로 나타났다.

□ 결론 및 정책적 제언

본 연구는 국내 공공자료원을 이용하여 위선종을 내시경적 절제술을 통해 제거하는 치료법의 효과를 확인하였다. 위선종은 위내시경을 통해 진단되며 이후 내시경 절제술로 제거하게 된다. 이 때 위선종을 진단받았으나 내시경 절제술을 시행하지 않은 환자는 대부분 고령이거나 출혈의 위험이 있는 등 위선종 내시경절제술을 받은 환자군과 확연히 다른 특성을 갖는다. 이에 위선종을 내시경절제술로 제거한 군과 제거하지 않은 군 간의 비교분석은 부적절하다는 임상전문가의 의견에 따라 대장용종 선행 연구 등의 연구설계를 바탕으로 위선종이 없는 군과 일반인구를 대조군으로 설정하여 분석을 수행하였다. 이 때 위선종이 없는 군의 경우 중재군 선정 기간과 동일한 기간에 상부위장관내시경을 받은 대상으로 제한하여 건강 관련 특성, 건강 행동 등의 동질성을 확보하고자 하였다.

연구결과 위암 발생의 경우 중재군에서 발생률이 유의하게 높았으며 이는 위선종을 제거한 이후에도 위선종이 발생한 군은 위암 발생의 고위험군임을 의미한다. 대장 용종과 마찬가지로 위선종 역시 위점막의 손상에 의해 발생된다고 여겨지며 위선종을 제거한 환자의 경우 남은 점막도 손상되었을 가능성이 있어 위암 발생의 위험이 높을 수 있다. 이는 표본코호트를 활용한 예비연구와 서울성모병원 환자자료를 통해 위내시경 절제술을 받은 조기위암군과 위선종군의 위암 발생률을 비교한 연구결과와도 유사하다. 위암 사망의 경우 비위선종 대조군에 비해서는 전반적으로 유의하게 높게 나타났으나 일반인구 대조군과 비교하여 약 50% 낮은 것으로 나타났다. 이는 위암 발생 및 사망에 대해 비교적 저위험군에 해당하는 비위선종 대조군에 비해서는 발생률이 높으나 일반인구 대조군에

비해서는 발생률이 낮음을 보여주는 것으로 대장 용종에 대한 선행 연구와도 유사한 결과를 나타내고 있다. 반면 전체 사망 발생위험의 경우 비위선종 대조군과 비교하여 중재군에서 전반적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였으며, 일반인구 대비 사망률 역시 약 50% 낮게 나타났다.

본 연구는 위선종 내시경절제술이 위암 발생 및 사망에 미치는 효과를 확인한 최초의 연구이며 위선종 내시경절제술을 받은 군에서 위암 발생은 높으나 사망의 위험은 낮추는 것을 확인할 수 있었다. 특히 보건의로 빅데이터를 통해 실제 임상현장에서의 결과를 확인할 수 있었으며 건강보험 청구자료와 암등록통계자료 간 연계자료원을 구축하여 위암을 정의하고 요약병기 별 결과를 제시하고 있다. 또한 위선종을 제거한 이후에도 위암 발생 위험이 높은 것을 확인함으로써 해당 환자들에 대한 보다 철저한 추적관찰과 함께 추적 검사의 빈도 및 강도에 대한 임상적 가이드라인 개발의 필요성을 확인하였다.

본 연구 결과를 해석할 때 고려해야할 한계점은 다음과 같다. 첫째, 위선종을 진단 받았으나 위선종 절제술을 받지 않은 군 간의 직접 비교가 불가능하였다. 둘째, 일반인구 대조군의 경우 대상자 제외 기준 적용 또는 잠재적 교란요인 통제가 불가능하다. 이는 일반인구 대조군을 사용하는 연구들이 갖는 일반적 제한점이나 본 연구의 경우 최소한의 제외 기준만을 적용한 중재군을 바탕으로 민감도 분석을 수행함으로써 결과의 타당성을 검증하였다. 셋째, 제거된 위선종의 조직검사 결과를 확인할 수는 없었다. 저도와 고도 선종은 Vienna classification 구분에 의해 각각 카테고리 III과 IV에 해당하며, 악성 위험도는 다르다. 하지만 이번 연구의 목적은 전암 병변 제거 후의 암 발생이므로 절제된 일차병변의 병리보다는 이후 추적 검사에 주안점을 두었다. 추가로, 위에서 제시한 단일기관 연구에서는 저도 선종 제거 후에도 고도 및 위암 제거 후에 발생하는 위암 위험도와 크게 다르지 않음을 제시하였다. 넷째, 위암 사망을 위암 환자 중 사망한 경우로 정의함으로써 위암 관련 사망이 과대추정되었을 우려가 있다. 이에 대해 원격전이 위암 환자에서 사망한 경우로 위암 사망을 정의하여 민감도 분석을 수행하였으나 암등록통계자료를 기준으로 최초 암이 원격전이로 진단되는 경우는 매우 낮기 때문에, 보다 정확한 사망원인 자료를 바탕으로 한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

Executive Summary

Gastric cancer related mortality after endoscopic resection of gastric adenoma

Songhee Cho¹, Jae-Myung Park², Jayeon Lee¹, Minjee Kim¹, Ga Young Shin², Hyun-woo Lim²

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

² Seoul St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea

□ Background

The incidence rate of gastric cancer in South Korea is one of the highest in the world. Since the national cancer statistics has reported in 1983, it has been ranked first in the male cancer incidence rate. Based on the statistics in 2017, there were 29,685 newly diagnosed gastric cancer patients, accounting for 12.8% of 232,255 cancer incident cases. The age adjusted incidence rate was 57.9 per 100,000, which was 10 times higher than the rate in US.

In Korea, gastric cancer screening has been conducted in every two year for adults aged 40 years or above as a part of the national cancer screening program, in order to lower the mortality rate, improve the prognosis, and maintain the quality of life of patients by detecting gastric cancer at an early stage. In addition, expansion of gastrointestinal endoscopy use and improvement of public awareness of health examinations contributed to the early detection of gastric cancer, resulting in increase of gastric adenoma diagnosis.

Gastric adenoma is a premalignant lesion of gastric cancer. It is detected during endoscopy as a gastric mucosal lesion of the polypoid type with histological dysplasia. For gastric adenomas, the gastric epithelial cells may undergo atypical changes to mediate the progression of gastric adenomas

with low-grade or high-grade dysplasia to gastric cancer. According to a previous study, the probability of progression from gastric adenoma with high-grade dysplasia to gastric cancer is 6%/yr and that of progression from gastric adenoma with low-grade dysplasia to gastric cancer is 0.6%/yr.

The treatment principles for gastric adenoma vary according to the grade. Nevertheless, in many countries including those in Europe, endoscopic resection is recommended for gastric adenomas with high-grade dysplasia, while it is also recommended for accurate pathological diagnosis of gastric adenomas with low-grade dysplasia. While the frequency of endoscopic resection of gastric adenomas is continuously increasing each year, evidence regarding whether such resections lower the incidence of gastric cancer or the mortality related to gastric cancer is insufficient compared to those of colon adenoma with a similar structure. Hence, there is no guideline on patients' management after gastric adenoma resection. In a previous study on the incidence of gastric cancer after the endoscopic resection of gastric adenomas, the incidence was found to be similar to the incidence of metachronous gastric cancer after the early resection of gastric cancer. The result implied the need for increased awareness of the risk of gastric cancer even after the removal of gastric adenomas, but as the study was conducted on a single institution and had a small sample size, evidence from data derived from a nationwide registry is required.

☐ Objective

This study aimed to investigate overall mortality, gastric cancer incidence as well as gastric cancer-related mortality after removing gastric adenoma through endoscopic resection based on the national health care bigdata such as health insurance claims data from the National Health Insurance Service, cancer statistics from the National Cancer Center, and data from the Korean Statistical Information Service. In addition, definition of study subjects applied and outcomes drawn from the bigdata was validated by comparing with analysis results using patient data retrospectively obtained from a single

medical center.

□ Methods

Among the study subjects, the intervention group contained patients aged 40 yrs or above, who were diagnosed with gastric adenoma between 2011 and 2013 and underwent endoscopic resection within 6 months, based on the health insurance claim data of the NHIS. The control group comprised healthy individuals aged 40 yrs or above, who received upper gastric endoscopy in the same period as the patients in the intervention group but had neither gastric adenoma nor cancer. The control group was matched on age, sex, and index year with the intervention group with 1:5 ratio.

The exclusion criteria were patients aged below 40 yrs, patients diagnosed with cancer (C code), and patients who underwent gastric surgery due to gastric ulcer or endoscopic resection of a gastric adenoma within two years before the index date. In addition, patients with any outcome of interest or controls diagnosed with gastric adenoma within a year after the index date were excluded. The primary outcome was gastric cancer mortality, and the secondary outcomes were gastric cancer incidence and overall mortality. The covariates were the potential risk factors of gastric cancer incidence; age, gender, smoking and drinking, BMI, history of drug use, history of gastric ulcer, and history of helicobacter therapy. Regarding helicobacter therapy, positive cases were those with a recorded prescription of 7-14 days of triple or quadruple drug therapy within two years of the index year, as well as those with a cumulative of 180 days or more of drug prescription within two years of the index year. Variables of physical examination such as smoking, and BMI were extracted from the national screening data recorded before or after six months of the index date.

In order to compare the gastric cancer incidence and mortality between general population and patients who underwent gastric adenoma resection, the KOSTAT data were used to estimate the age·sex standardized rates of gastric cancer incidence and mortality as well as the overall mortality.

Lastly, to validate the subjects definitions and estimated results, patient data from a single medical center were analyzed. The study subjects were defined based on the same conditions with the main analysis using bigdata, that was patients who were diagnosed with gastric adenoma between 2011 and 2013 and underwent endoscopic resection within 6 months. The control group comprised patients who received the upper gastric endoscopy in the same period as the patients in the intervention group but had neither gastric adenoma nor cancer.

□ Results

A total of 634,533 subjects were initially extracted from the claims data. After applying the exclusion criteria, 44,405 subjects were included in the intervention group and 527,945 subjects were in the control group, making a total of 572,350 subjects. After propensity score matching, the number of subjects in each group was 39,826, of which 23,330 were received the national health screening. The distribution of baseline characteristics were stratified based on whether health screening was received or not. For the screened intervention group, the mean age was 63(std 9.9), while for screened control group, the mean age was 62.9(std 9.9). In terms of sex, male proportion was statistically higher in the intervention group, compared to the control group.

The results from the Cox proportional hazard model indicated that the gastric incidence rate was approximately 3 times higher in the intervention group (HR=2.84, 95% CI: 2.51-3.21). The trend remained the same after stratifying the subjects based on the status of national health screening and the frequency of follow-up upper gastrointestinal endoscopy. Age-sex standardized gastric cancer incidence was also higher in the intervention group than in the general population control group (SIR=1.98, 95% CI: 1.84-2.13).

Gastric cancer related mortality, defined as death in gastric cancer patients, was statistically significantly higher in the intervention group as

well (HR=1.66, 95% CI: 1.19-2.31). However, after stratification by health screening status, the result was no longer significant in the screened group (HR=1.20, 95% CI: 0.77-1.88). In terms of the standardized mortality rate comparing to the general population, patients in the intervention group were less likely to die from gastric cancer (SMR=0.50, 95% CI: 0.40-0.62).

After the propensity score matching, the overall mortality was significantly lower in the intervention group (HR=0.93, 95% CI: 0.89-0.97). As a result of a stratified analysis by screening status, the risk of overall death in the intervention group was 6% lower, but it was not statistically significant (HR=0.94, 95% CI: 0.88-1.00). The risk of death in the non-screened intervention group was 8% lower than that in the non-screened control group, which was statistically significant.

□ Conclusions

This study investigated the clinical effectiveness of treatment to remove gastric adenoma through endoscopic resection using public data sources. Gastric adenoma is diagnosed through gastroscopy and is then removed by endoscopic resection. At this time, patients who were diagnosed with gastric adenoma but did not undergo endoscopic resection have significantly different characteristics from the group of patients who underwent endoscopic gastric adenoma resection, such as being elderly or at risk of bleeding. According to the opinion of clinical experts that a comparative analysis between the group in which the gastric adenoma was removed by endoscopic resection and the group in which it was not removed by endoscopic resection was inappropriate, the group without gastric adenoma and the general population were set to be control group referred to the colorectal polyps study. In terms of comparability and homogeneity of baseline characteristics among study subjects, control groups were selected from subjects who received upper gastrointestinal endoscopy during the same period as the intervention group selection period.

As a result of the study, the incidence of gastric cancer was significantly

higher in the intervention group, that is, the group that developed gastric cancer even after removal of the gastric adenoma was a high-risk group for gastric cancer. Like colon polyps, gastric adenoma is also considered to be caused by damage to the gastric mucosa, and in the case of a patient who has had the gastric adenoma removed, the remaining mucous membrane may also be damaged, which may increase the risk of gastric cancer. This was similar to the results of a preliminary study using a sample cohort and a study comparing the incidence of gastric cancer in the early gastric cancer group and the gastric adenoma group that underwent gastroscopic resection through patient data at Seoul St. Mary's Hospital. In the case of gastric cancer death, it was found to be significantly higher in the intervention group compared to the non-gastric adenoma control group, but it was found to be about 50% lower than that of the general population control group. This shows that the incidence rate was higher than that of the non-gastric adenoma control group, which was a relatively low-risk group for gastric cancer occurrence and death, but the incidence rate was lower than that of the general population control group, showing similar results to previous studies on colon polyps. On the other hand, the overall mortality risk showed a tendency to decrease significantly in the intervention group compared to the control group, and the mortality rate was also about 50% lower than that of the general population.

This study was the first study to investigate the effectiveness of endoscopic gastroadenoma resection on the incidence and mortality of gastric cancer. In particular, we were able to generate the real world evidence through health and medical big data, and established a linked data between health insurance claim data and cancer registration statistical data to define gastric cancer cases and analyze based on the cancer stage. In addition, by confirming the high risk of gastric cancer even after gastric adenoma was removed, the necessity of developing clinical guidelines for the frequency and intensity of follow-up examinations along with more thorough follow-up of the patients was confirmed.

The limitations to be considered when interpreting the results of this study are as follows. First, a direct comparison between the groups diagnosed with gastric adenoma but not undergoing gastric adenoma resection was not possible. Second, in the case of the general population control group, it is impossible to apply the criteria for exclusion of subjects or control potential confounding factors. This is a general limitation of studies using the general population control group, but in this study, the validity of the results was verified by performing a sensitivity analysis based on the intervention group that applied only the minimum exclusion criteria. Third, the biopsy result of the removed gastric adenoma could not be confirmed. Low-grade and high-grade adenomas fall into categories III and IV, respectively, according to the Vienna classification, and the risk of malignancy is different. However, the purpose of this study was to focus on the follow-up examination rather than the pathology of the resected primary lesion, since cancer was developed after removal of the precancerous lesion. In addition, the single-center study presented above suggested that even after removal of the low-grade adenoma, it was not significantly different from the high-grade and gastric cancer risk after gastric cancer removal. Fourth, there is a possibility that gastric cancer-related deaths may have been overestimated by defining gastric cancer deaths as deaths among gastric cancer patients. In this regard, a sensitivity analysis was performed by defining gastric cancer death as the case of death in a patient with distant metastasis gastric cancer. However, a follow-up study may be necessary using more accurate data with a cause of death.

Key words

gastric cancer, endoscopy, gastric adenoma, cancer incidence, cancer related mortality

1. 연구배경 및 필요성

우리나라 위암 발생률은 세계적으로 가장 높은 수준이며, 1983년 공식적인 암발생 통계를 집계하기 시작한 이래 줄곧 남성 암발생률 1위를 차지하고 있다. 2019년에 발표된 암등록 통계자료에 의하면 2017년 국내 위암 신환자는 2만 9,685명으로 전체 암 발생자 23만 2,255명의 12.8%를 차지하였으며 인구 10만 명 당 조발생률은 57.9건으로 이는 미국의 약 10배 수준에 달한다. 위암은 다른 암종에 비해 40-50대 발생률이 높고 특히 20대 남성의 경우 여성보다 약 1.5배 높은 발병률을 보이고 있다. 이와 같이 국내 위암 발생률이 높은 이유는 한국인 특유의 식습관과 더불어 높은 헬리코박터 파이로리균 감염률에 기인한다.

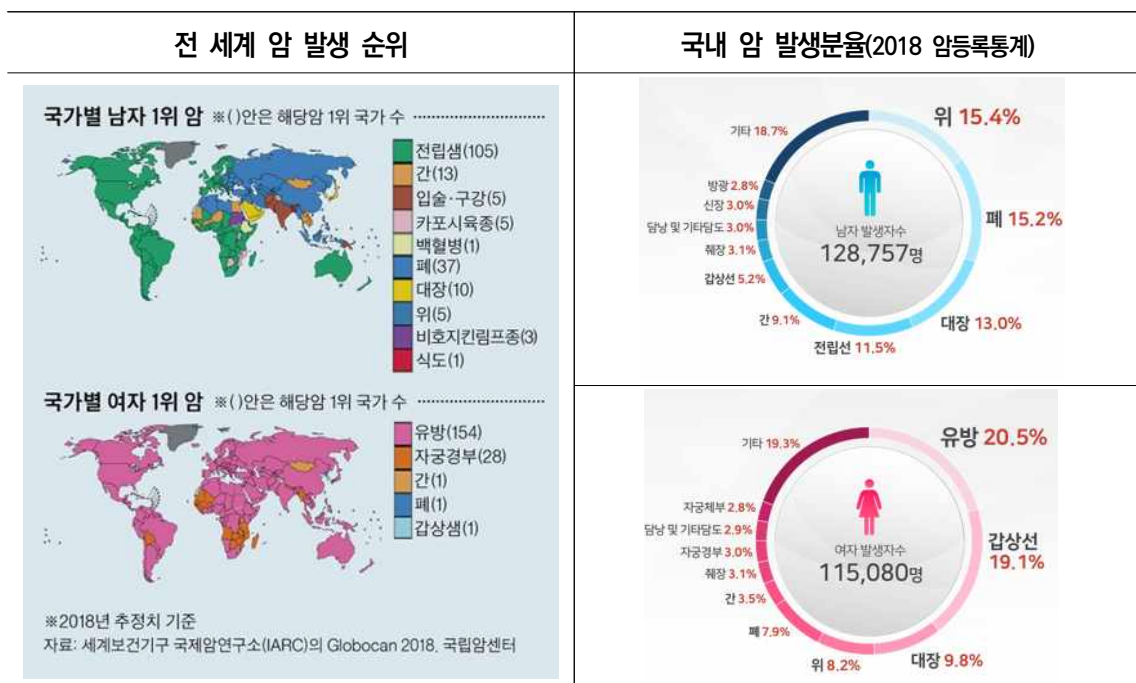


그림 1-1. 국내외 암 발생 현황(2018년 기준)

위암의 높은 발생률에 비해 위암 사망률은 매년 감소하고 있는 추세이다. 우리나라는 위암을 조기에 발견하여 사망률을 낮추면서 환자 예후 개선 및 삶의 질을 유지하기 위해 국가 암검진 사업에 위암 검진을 포함하여 만 40세 이상 성인을 대상으로 위장조영술 또는 상부위장관 내시경 검사를 2년마다 시행하고 있다³⁾. 2017년 국립암센터에서 수행한 연구에 따르면 전국민 기반 암검진 프로그램은 위암 사망률을 감소시키는 효과가 있다고 보고하였으며 이는 검진 내 내시경 검사로 국소적 위암 발견율이 높아졌기 때문인 것으로 보여진다.⁴⁾⁵⁾ 실제 위암의 5년 생존율은 '93~'95년 43.8%에서 '14~'18년 77%로 크게 증가했으며 국한인 경우 5년 생존율은 약 97%에 달하고 있어⁶⁾ 위암의 조기 발견이 중요하다고 할 수 있다. 국가 암검진 사업과 함께 소화기내시경 검사의 보편화와 국민의 건강검진에 대한 인식 개선은 위암의 조기 발견에 일조하였으며 조기 위암 발견과 더불어 위선종의 진단 역시 지속적으로 늘어나고 있다.

위선종은 이형성 상피로 이루어진 병변을 뜻하며 Correa 가설⁷⁾을 통해 위암의 전구 병변(premalignant lesion)으로 여겨지고 있다. 위암의 발생 기전은 크게 위암으로 시작하는 경우와 만성염증에서 위축성 위염과 장상피화생을 거쳐 위선종 및 위암으로 진행되는 Correa 가설로 나누어지며, Correa 가설은 현재 정설로 받아들여지고 있다.

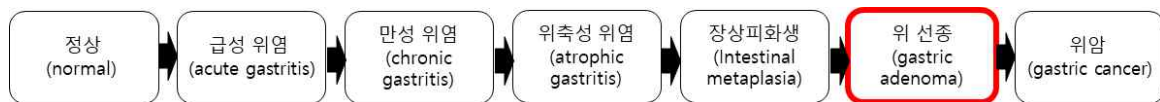


그림 1-2. 위암발생 기전(출처: Correa, 1988)

Lee 등(2018)에 의하면 우리나라 성인의 헬리코박터 감염률은 약 50% 정도이다.⁸⁾ 따라서 한국에서 발생하는 위암은 주로 헬리코박터 감염 후에 장기간의 위염으로 위의 점

3) Lee KS, Oh DK, Han MA, Lee H-Y, Jun JK, Choi KS, et al. Gastric Cancer Screening in Korea: Report on the National Cancer Screening Program in 2008. Cancer Res Treat. 2011;43(2):83-8.

4) Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. Gastroenterology. 2017;152(6):1319-28.

5) Choi KS, Jun JK, Suh M, Park B, Noh DK, Song SH, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. British Journal of Cancer. 2015;112(3):608-12.

6) 국가암등록사업 연례 보고서(2018년 암등록통계). 보건복지부. 2021.

7) Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988;48(13):3554-60.

8) Lee JH, Choi KD, Jung HY, Baik GH, Park JK, Kim SS, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Korea: A multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. Helicobacter. 2018;23(2):e12463.

막이 손상되어 위축성 위염이 발생하며, 이후 위 상피세포가 장 상피세포로 치환되는 장 상피화생이 발생하여 위암 발생의 위험도가 더 높아진다.⁹⁾¹⁰⁾ 일반적으로 장상피화생의 경우 위암 발생 위험도가 3~4배 정도 높아진다고 알려져 있으며,¹¹⁾ 이러한 장상피화생으로의 진행은 위선종 및 궁극적인 악성 위암으로 이어질 수 있다.

위선종은 내시경 검사를 통해 진단되며, 발생률은 일반적으로 0.5%~3.7%이나 위암 고위험 국가의 경우에는 9%~20%로 알려져 있다. 우리나라의 경우 위선종으로 의료이용을 한 환자수는 2010년 약 9,000명에서 2018년 약 18,000명¹²⁾으로 매년 증가하고 있다. 위선종은 등급에 따라 고도 이형성과 저도 이형성¹³⁾으로 나뉘며 De Vries(2008)¹⁴⁾은 고도 위선종에서 암으로 진행할 확률은 6%/yr, 저도 위선종에서 암으로 진행할 확률은 0.6%/yr으로 보고하고 있다. 위선종은 위암의 전구병변으로 간주되고 있기 때문에 고도 위선종의 경우 내시경적 절제술을 시행하는 것을 치료 원칙으로 하고 있으며, 저도의 경우에도 논란이 있기는 하나 내시경적 절제술을 시행하는 추세이다.

위선종 발생 건 수가 매년 증가함에 따라 내시경적 절제술 수행 빈도 및 의료비 규모 역시 증가 추세를 보이고 있으나 그 치료효과에 대한 근거는 매우 부족한 상황이다. 서양에서 발생률이 높은 대장암의 경우 위암과 마찬가지로 대장용종이 진행하여 암이 발생한다고 알려져 있으며 치료 방법 역시 내시경적 절제술을 통한 제거를 원칙으로 한다. 대장용종의 내시경적 절제술에 대한 치료효과 연구는 다수가 존재하며 대장용종 제거 시 대장암 발생위험과 대장암 관련 사망이 감소한다고 알려져 있다¹⁵⁾¹⁶⁾. 또한 대장용종 절제 시 용종의 개수, 조직형, 크기 등에 따라 추적 검사의 시기가 가이드라인에 반영되어

9) Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-40.

10) Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-7.

11) Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer.* 2018;143(7):1671-7.

12) 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr/home.do>)

13) Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-131.

14) de Vries A, van Grieken N, Looman C, Casparie MK, de Vries E, Meijer G, Kuipers E. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008 Apr;134(4):945-52.

15) Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine.* 1993;329(27):1977-81.

16) Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine.* 2012;366(8):687-96.

있다. 반면 위선종에 대한 내시경적 절제 이후 위암 발생과 사망률이 감소되는지 여부에 대한 추적 관찰 연구가 부재하며, 따라서 위선종 절제술 시행 이후 관리 방안에 대한 가이드라인도 제시되어 있지 않다.

위선종 및 조기 위암을 내시경 절제술로 제거한 이후 위암 발생률을 확인한 국내 단일 기관 연구¹⁷⁾에 의하면 조기 위암을 제거한 이후에도 10년 이내에 위암이 재발할 확률은 약 20%였으며 위선종 절제 후에도 이시성 위암의 발생률은 조기 위암 환자와 비슷한 것으로 나타났다. 이는 위선종을 제거한 이후에도 위선종이 발생한 환자군의 위암 발생 확률이 높음을 나타내는 것으로 위선종 제거 이후 관리 방안 마련이 필요함을 의미한다. 그 외, 표본 코호트 자료와 단일기관 임상데이터를 활용하여 위선종 내시경 절제술 이후 위암 발생률을 조사한 예비연구 결과에서도 위선종 절제술을 받은 환자의 약 3%에서 위암이 발생하는 것으로 나타나 전국민 자료를 바탕으로 한 후속 연구 수행이 필요한 상황이다.

2. 연구목적

이에 본 연구에서는 국민건강보험공단 건강보험 청구자료, 국립암센터 암등록통계자료, 통계청 자료 등 국내 보건의료 빅데이터를 활용하여 위선종을 내시경적 절제술로 제거한 이후 위암 발생, 위암 관련 사망률 및 전체 사망률을 확인하고자 한다. 또한 단일기관 환자자료 분석을 통해 빅데이터를 통한 대상자 정의 및 임상결과의 타당성을 검토하고자 한다.

17) Yoon SB, Park MP, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Lee BI, et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83(6):1176-83.

1. 위선종 개요

1.1. 위선종의 정의

위선종(gastric adenoma)은 위의 상피세포에서 기원하는 비전형적인 변화로서 위암의 전구 병변으로 간주된다¹⁸⁾. 위이형성(gastric dysplasia)과 비슷한 의미로 혼용되어 사용되고 있으며 병리 진단 기준과 등급 분류 등에 있어 동서양 간 차이를 보인다. 우리나라와 일본의 경우 이형성 상피세포가 관찰되는 병변은 용기형, 함몰형 등 외부 모양과 상관없이 위선종으로 진단하는 반면, 서양에서는 이형성 상피세포로 이루어진 병변 중 편평하거나 용종양 모양 또는 약간 함몰된 모양의 성장 패턴을 보이면서 내시경적으로 구별이 어려운 병변은 이형성으로 분류하고, 내시경적으로 경계가 분명한, 표면으로부터 돌출된 병변은 선종으로 따로 분류하고 있다¹⁹⁾. 그러나 위선종 및 위이형성증 모두 위암의 전구 병변으로 이에 대한 치료 및 관리 방안을 논하기 위해서는 위선종과 위이형성증을 함께 고려하는 것이 바람직하며 대신 등급에 따라 저도 이형성 선종(gastric adenoma with low grade dysplasia) 또는 고도 이형성 선종(gastric adenoma with high grade dysplasia)으로 구분할 수 있다.



그림 2-1. 위 선종의 형태

18) 강선형, 정현용. 위선종의 치료 전략. 대한내과학회지. 2016;90:217-223.

19) 최수인, 박준철. 전암성 병변인 위선종의 자연 경과와 치료 전략. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2018;18(2):103-109.

1.2. 위선종의 역학적 특성

가. 자연 경과

저도 및 고도 이형성 선종은 모두 암으로 진행될 가능성이 있으며, 이 때 위암으로 진행되는 기간이나 빈도 등 자연 경과에 대한 여러 연구들을 바탕으로 치료 방침을 세우게 된다. 자연 경과에 대한 연구 결과는 지역, 인종 등에 따라 다양하게 보고되고 있다. 2000년도 이전 서양 연구들의 경우 평균 10년간 위선종의 자연 경과를 추적한 결과, 저도 이형성 선종의 약 20% 이하, 고도 이형성 선종은 약 20~80%에서 암이 발생한 것으로 보고하고 있다²⁰⁾²¹⁾. 2000년도 이후 수행된 연구들 중 네덜란드에서 시행된 Vries 등(2008)²²⁾의 경우 저도 이형성 선종 환자 2,968명과 고도 이형성 선종 환자 367명을 추적관찰하였다. 연구 결과, 저도 또는 중등도 이형성의 10년 암 발생률은 3.9%, 고도 이형성의 경우 약 33%인 것으로 나타났다. 2016년 미국에서 수행된 연구²³⁾에 의하면 저도 이형성 선종 141명과 고도 이형성 선종 44명을 평균 6년 이상 추적한 결과 저도 이형성은 1년 이내 3.5%, 1년 이후 4.3%에서 암이 발생하였고, 고도 이형성 선종에서는 1년 이내 59.1%, 1년 이후 4.5%에서 암이 발생한 것으로 나타났다.

위선종의 자연 경과에 대한 국내 연구²⁴⁾의 경우 26개의 저도 이형성 선종을 약 5.5년 추적관찰한 결과 저도 이형성의 약 12%가 암으로 진행하였으며 저도 이형성 중 15.4%는 고도 이형성으로 진행하였다고 보고하고 있다. 그 외, 일본에서 발표한 Yamada 등(2004)²⁵⁾의 연구 결과에 의하면 48개의 이형성 중 생검을 통해 확인된 저

20) Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. Endoscopy 1993;25:265-268.

21) Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology 1994;107:1288-1296.

22) 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.

23) Li D, Bautista MC, Jiang SF, et al. Risks and predictors of gastric adenocarcinoma in patients with gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a population-based study. Am J Gastroenterol 2016;111:1104-1113.

24) Park SY, Jeon SW, Jung MK, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:966-970.

25) Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. Endoscopy 2004;36:390-396.

도 이형성 선종은 38개였으며 이 중 1개가 비침습적 암으로 진행되었다. 반면 고도 이형성 선종 10개 중 1개가 추적관찰 기간 동안 위점막내암으로 진행한 것으로 나타났다.

이러한 연구 결과들을 바탕으로한 이형성증의 위암 발생 위험 및 발생 기간은 <그림 2>와 같다²⁶⁾.

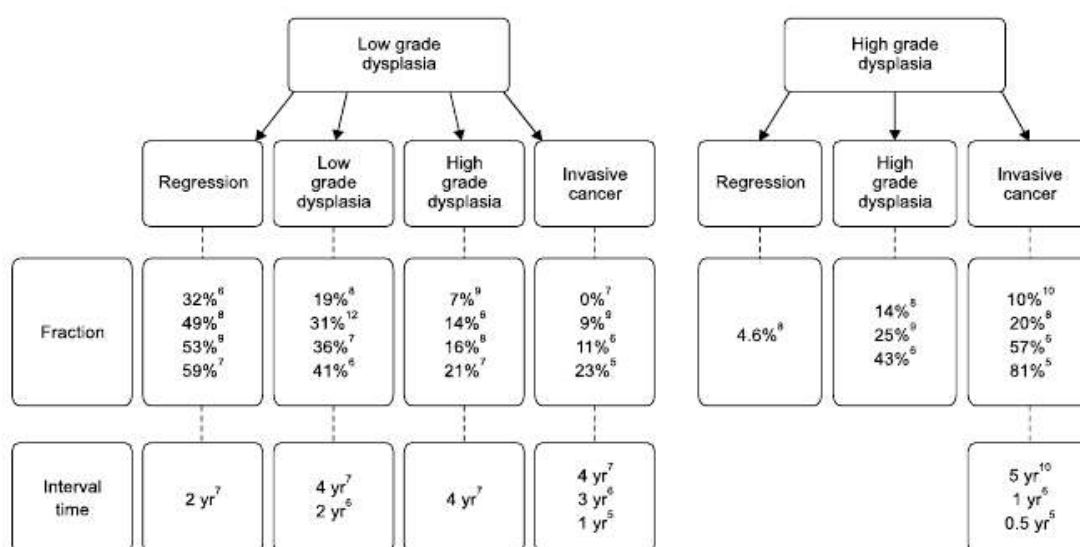


그림 2-2. 저도 및 고도 이형성증의 병리학적 결과

2. 진단 및 치료

2.1. 위선종의 진단 및 치료 방법

위선종은 일반적으로 내시경을 통한 조직검사 후 진단한다. 이 때 위선종 혹은 위의 이형성증에 대한 분류 기준이 국가별로 상이하여 이에 대한 혼돈을 줄이고자 치료에 차이가 없는 고도 이형성/고도 선종(high grade dysplasia/adenoma)과 비침습성암(non-invasive carcinoma), 침습 암 의심(suspicion of invasive carcinoma)군을 하나의 분류(category 4: non-invasive high grade neoplasia)로 묶는 Vienna 분류 체계가 2000년에 도입되었다²⁷⁾. 이후 2002년에 점막고유층 침범 여부의 병리적 판단이 어려운 점막내암증(intramucosal carcinoma)을 동일 군에 포함시키는 수정안이 제시되

26) 최수인, 박준철. 전암성 병변인 위선종의 자연 경과와 치료 전략. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2018;18(2):103-109.

27) Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47:251-255.

었다. 이와 같은 Vienna 분류 상세 기준은 <표 2-1>과 같다.

표 2-1. 위암 및 고도 이형성 선종 분류기준(출처: World Health Organization)

Revised Vienna ¹⁵	Japanese ⁵⁶	WHO ⁵⁷
Category 1: Negative for dysplasia	Group I: Normal or benign	No intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 2: Indefinite for dysplasia	Group II: Benign with atypia	Indefinite for intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 3: Mucosal low-grade neoplasia (low-grade adenoma/dysplasia)	Group III: Borderline	Low-grade intraepithelial neoplasia/dysplasia
Category 4: Mucosal high-grade neoplasia	Group IV: Strongly suspicious for invasive carcinoma	High-grade intraepithelial neoplasia/dysplasia
4.1: High-grade adenoma/dysplasia		
4.2: Noninvasive carcinoma (CIS)		
4.3: Suspicious for invasive carcinoma		
4.4: Intramucosal carcinoma		
Category 5: Submucosal invasion by carcinoma	Group V: Definitive for invasive carcinoma	Intramucosal invasive carcinoma

Vienna 분류로 국가 간 진단 일치율이 다소 높아진 것으로 나타났으나 실제 병리 진단적 합의가 이루어졌다고 보기는 어려운 실정이며 여전히 국가 간 차이를 보이고 있다. 따라서 우리나라 병리학회에서는 2005년 암 병리보고서 기재사항 표준화를 통해 핵의 길이가 세포 길이에 1/2 이하인 경우 저도 이형성 선종으로 분류하였고 핵의 길이가 세포 길이에 1/2 이상이며 인접한 세 개 이상의 선 구조가 고이형도 소견일 경우 고도 선종으로 분류하였다. 또한 위암은 침윤이 있어야 진단할 수 있으며 저도 이형성 선종은 규칙적인 선구조(regular distribution of crypts)를 기본으로 하며 심한 이형성 선종은 침윤 부위를 좀 더 자세히 관찰할 필요가 있다고 제시하고 있다²⁸⁾.

위선종 치료의 경우 고도 이형성 선종은 내시경 절제술이 권고되고 있으며 저도 이형성 선종은 내시경 치료 또는 추적 관찰을 시행하는 것이 일반적이다. 그러나 최근 미국²⁹⁾과 영국의 가이드라인³⁰⁾에 의하면 위선종의 크기 및 분화도와 상관없이 가능하면 내시경 절제를 권고하고 있고 유럽 가이드라인³¹⁾ 역시 저도 이형성 선종인 경우에도 정

28) Kim WH, Park CK, Kim YB, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. Korean J Pathol 2005;39:106-113.

29) ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. Gastrointest Endosc 2015;82:1-8.

30) Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B; British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. Gut 2010;59:1270-1276.

31) Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy. 2012;44(1):74-94.

확한 병리학적 진단을 위해 내시경 절제를 시행할 것을 권고하고 있다.

위선종의 치료 방법은 아래 그림과 같이 내시경으로 병변이 있는 점막과 그 이하인 점막하층을 내시경으로 제거하며 내시경은 내시경 점막 절제술(Endoscopic mucosal resection, EMR) 또는 내시경 점막하 박리술(Endoscopic submucosal dissection, ESD) 두 가지 방법이 주로 사용된다. 그 외 저도 이형성 선종에서 아르곤 플라즈마 응고술(Argon plasma coagulation, APC)이 사용되기도 한다.

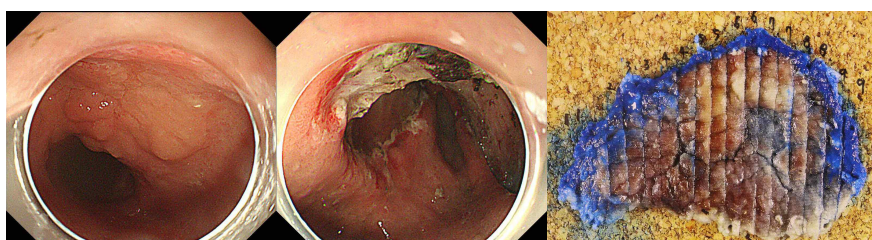


그림 2-3. 위선종 내시경 절제술

작은 병변은 대장용종 절제술과 마찬가지로 스네어(snare)를 사용하는 내시경 점막 절제술로 제거한다. 내시경 점막 절제술은 병변 크기가 2cm보다 큰 경우에는 불완전 절제가 되기 때문에, 큰 병변을 절제하기 위해서는 내시경용 칼(knife)을 사용하는 내시경 점막하 박리술로 선종을 제거하고 있다. 두 방법의 구체적 설명은 다음과 같다.

1) 내시경 점막 절제술: 선종의 치료뿐만 아니라 진단목적으로도 사용된다. 선종의 진단에 있어서 생검 검자를 이용한 조직 검사와 내시경 절제 후 조직 검사 결과의 불일치가 비교적 높은 것으로 알려져 있다. 2015년에 수행된 메타 분석에 의하면 생검 검자를 이용한 조직 검사에서 저도 이형성 선종으로 진단되어 내시경 절제를 받은 환자의 약 25%에서 고도 이형성 선종이나 조기 위암이 관찰되었다.³²⁾ 이러한 불일치는 고도 이형성 선종의 경우에는 더욱 심하게 나타나, 약 80%의 환자에서 내시경 절제 후 조기 위암이 관찰되었다.³³⁾ 따라서 내시경 점막 절제술은 선종에 대한 치료 목적뿐만 아니라 생검 검자의 조직학적 불일치를 극복할 수 있는 진단적 목적에서 의미가 있을 수 있다.

내시경 점막 절제술은 고식적 점막 절제술(conventional EMR, snaring technique)

32) Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0132699.

33) Kato M, Nishida T, Tsutsui S, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. J Gastroenterol 2011;46:325-331.

뿐만 아니라 점막층 절개 후 점막 절제술(EMR with circumferential precutting, EMR-P), 이중 겸자공 내시경을 이용한 점막 절제술(EMR using a dual-channel endoscope, EMR-D), 내시경 선단에 캡을 씌운 점막 절제술(cap-assisted EMR, EMR-C), 밴드로 묶은 후 점막 절제술(ligation-assisted EMR, EMR-L) 등 여러 변형된 점막 절제술 방법이 사용되고 있다.

내시경 점막 절제술은 내시경 점막하 박리술에 비해 시술 시간이 짧고 출혈이나 합병증이 적은 것이 장점이며 내시경 점막하 박리술보다 완전 절제나 일괄 절제율이 떨어지고 국소 재발률이 높아질 수 있는 단점이 있다. 특히, 2cm 이상으로 큰 병변이나 위치에 따라 절제율이 달라질 수 있어 고도 이형성 선종보다는 저도 이형성 선종 병변 중 크기가 작고 함몰이 없는 조직학적 등급이 올라갈 가능성이 낮아 보이는 병변 치료에 적합하다.

표 2-2. 위선종 내시경 점막 절제술의 치료결과 및 합병증

Author	Year	Number of patients	Complete resection rate (%)	En bloc resection rate (%)	Procedure time (mins)	Complication		Local recurrence (%)
						Bleeding (%)	Perforation (%)	
Kim et al. ⁵⁸	2012	196	86.7	31.1	10.8±13.4	1.5	0	2.6
Park et al. ⁵⁹	2015	158	90.5	91.1	9	1.3	1.3	2.2

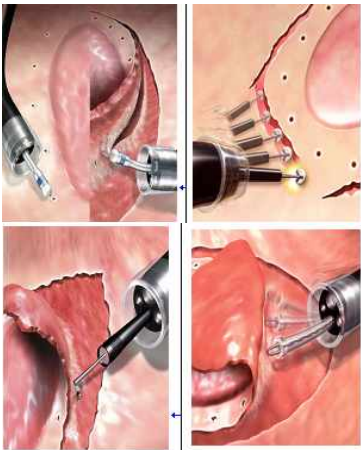
2) 내시경 점막하 박리술: 내시경 점막 절제술보다 시술 시간이 길고 시술자의 숙련도에 따라 시술 성공률이 좌우되며 출혈이나 천공 등의 합병증 발생률은 높지만, 병변의 크기와 위치에 관계없이 넓고 깊은 병변에 일괄절제, 완전 절제를 할 수 있는 것이 장점이다. 첫 조직 검사에서 고도 이형성 선종일 경우, 육안으로 함몰이나 발적이 있는 경우, 크기가 큰 경우나 조기 위암일 가능성이 있을 때 좀 더 효과적인 방법이다. 하지만 저도 이형성 선종의 내시경 치료에 있어서는 아직 명확히 정립된 바가 없다. 현재까지의 연구 결과들에 의하면 고도 및 저도 이형성 선종에 대한 내시경 점막하 박리술의 치료 효과는 높으며 출혈, 천공과 같은 대부분의 내시경 점막하 박리술의 합병증은 내시경적으로 치료가 가능하고, 내시경 점막하 박리술로 인한 심각한 합병증은 매우 적다고 알려져 있다.

표 2-3. 위선종 내시경 점막하 박리술의 치료결과 및 합병증

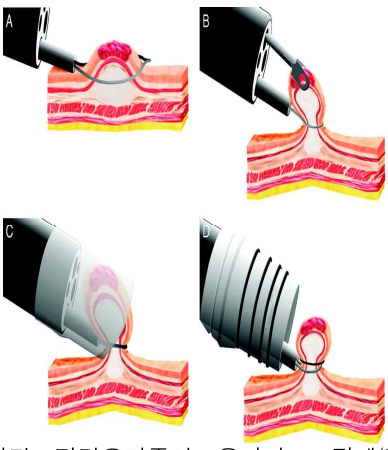
Author	Year	Number of patients	Complete resection rate (%)	En bloc resection rate (%)	Procedure time (mins)	Complication		Local recurrence (%)
						Bleeding (%)	Perforation (%)	
Kato et al. ³⁴	2011	468	97.0	97.0	59.0	5.4	4.3	N/A
Choi et al. ⁶⁰	2012	282	96.1	N/A	26.4	1.4	0	1.4
Kim et al. ⁵⁸	2012	56	98.2	75.0	43.1±23.7	10.7	0	1.8
Jung et al. ⁴⁶	2012	204	95.4	91.7	53.1±38.1	2	1	0.5
Lee et al. ⁴⁸	2017	113	89.4	100	N/A	5.3	0.9	3.5

표 2-4. 내시경적 점막하 박리절제술(ESD)과 내시경 점막절제술(EMR) 비교

구분	ESD (내시경적 점막하 박리절제술)	EMR & ESR (내시경적 점막절제술 및 점막하 종양절제술)
급여 여부	급여('11.9.1.~) * 비급여('08.5. 2년간 한시적 비급여 결정)	급여
적응증	조기암 또는 선종과 같은 소화관의 점막 또는 점막하(점막보다 깊음) 병변	· 내시경적 상부소화관 점막절제술 및 점막하 종양절제술(위선종, 조기위암, 조기식도암) · 결장경하 점막절제술 및 점막하 종양절제술(결장내 편평형 용종) · 에스상결장경하 점막절제술 및 점막하 종양절제술(에스상결장 이하 부위의 편평형 용종)
시술법	①병변의 변연으로부터 주위 정상점막의 표시 ②병변의 변연으로부터 주위 정상 점막하층에 약물주입 ③병변의 변연으로부터 주위 정상점막의 절개 ④fixed flexed knife, IT knife, Fork knife 등의 절개도를 이용하여 시술함. ⑤절개된 병변부위의 점막하층 박리하여 일괄 절제함	<실시방법 1> 박리생검법 ①2channel 내시경을 삽입 ②내시경용 주사 바늘을 삽입하여 병변주위에 주사바늘을 천자하고, <u>생리식염수 3-5ml 주입하여, 점막을 융기</u> ③올가미를 삽입하여 융기된 점막병변부를 검자로 고정 들어올려 통전을 가하여 종양을 절제 <실시방법 2> 고장생리식염수-에피네프린 국소주입법



마킹→점막융기주사→knife로 절개→knife로 박리



마킹→점막융기주사→올가미로 절제(캡·포셉 이용)

3) 아르곤 플라즈마 응고술: 저도 이형성 선종일 경우 내시경 점막 절제술 또는 점막하 박리술보다 빠르고 간편하며 합병증이 덜 발생하면서 병변을 제거하는 방법으로 아르곤 플라즈마 응고술이 사용되고 있다. 아르곤 플라즈마 응고술은 이온화된 아르곤 가스를 통해 고주파의 전류를 이용하여 병변에 직접 닿지 않고 전기 소작하는 방법으로 점막하층의 표층까지 근절할 수 있다고 알려져 있으며 내시경 절제술보다 시술 시간이 짧고 출혈이나 천공 등 부작용 등이 적어 입원이 필요 없고 시술 비용도 적게 드는 장점이 있다. 그러나 크기가 2cm 이상의 병변일 경우, 육안으로 용기형이나 점막하 식염수 주입 시 병변이 떠오르지 않은 경우, 40W 등 낮은 전압으로 아르곤 플라즈마 응고술을 시행하였을 경우 효과가 떨어져 재발률이 높으며 절제 조직의 직접적인 병리 결과 확인이 어렵다는 단점이 있어 추적 관찰이 반드시 필요하다.

표 2-5. 아르곤 플라즈마 응고술의 치료결과 및 합병증

Author	Year	Number of patients	Hospital days	Need to admission (%)	Procedure time (mins)	Complication		Local recurrence (%)
						Bleeding (%)	Perforation (%)	
Lee et al. ⁴⁸	2009	57	N/A	N/A	15.0±5.0	1.7	1.7	7.0
Jung et al. ⁴⁶	2013	116	1.2±2.3	31	7.8±5.1	1.7	0	3.8
Ahn et al. ⁴⁷	2013	71	N/A	N/A	N/A	1.4	0	21.1
Lee et al. ⁴⁵	2017	97	1.6±2.0	42	N/A	0	0	15.3

2.2. 보험급여 현황

위선종 또는 조기 위암과 같은 소화관의 점막 및 점막하 병변을 치료하기 위한 시술 방법은 내시경 점막 절제술이 시행된 이래 지속적으로 발전해왔다. 조기위암의 치료에 있어 내시경 점막 절제술은 수술과 비슷한 효과를 보이면서 덜 침습적이고 비용 효과적인 것으로 나타나 림프절 전이 위험이 낮은 조기위암에서 표준 치료로 사용되었다. 이후 내시경 점막하 박리술이 도입되고 광범위하게 사용되면서 큰 병변과 궤양, 점막하 섬유화가 동반된 병변에서 일괄 절제가 가능하게 되었다. 이에 따라 내시경 점막하 박리술의 보험급여 적용에 대한 논의가 이루어졌으며 2008년 조건부 비급여 고시를 거쳐 2011년 8월에 건강보험 급여로 전환되었다. 급여 인정 여부 확인 시 종양 및 암의 크기는 내시경육안소견을, 림프절 전이 여부는 수술 전 검사 소견을 기준으로 하며 급여의 범위는 1) 점막에 국한된 궤양이 없는 2cm 이하의 분화형 조기암, 2) 절제된 조직이 3cm 이상인 선종 및 이형성증, 섬유화를 동반한 선종, 3) 점막하 종양이다. 이후 2018 년도에 급여 기준이 확대되어 1.5cm 이상인 선종, 이형성증이 적응증에 포함되었다.

2019년 기준 내시경적 점막하 박리절제술의 건강보험급여 세부기준은 다음과 같다,

표 2-6. 내시경적 점막하 박리절제술(위) 건강보험 급여기준

명칭	내시경적 점막하 박리절제술(Endoscopic Submucosal Dissection, ESD)
수가코드(분류번호)	Q7653(자765다)
요양기관 종별 단가	의원 611,920원, 병원급 이상 552,530원
상대가치점수	7517.39
세부인정기준	고시 제2019-75호(행위) 가. 급여대상 1) 점막에 국한된 궤양이 없는 2cm 이하의 분화형 조기암 2) 1.5cm 이상인 선종·이형성증(Adenoma·Dysplasia) 3) 섬유화를 동반한 선종(Adenoma Dysplasia) 4) 점막하 종양 나, 아래와 같은 경우는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80% 적용 1) 림프절 전이가 없는 분화형 조기암 2) 점막에 국한된 궤양이 없고 2cm 이하이며 림프절 전이가 없는 미분화형 조기 위암 다. 병리조직검사 소견 제출 「요양급여비용 청구방법, 심사청구서·명세서서식 및 작성요령」에 의하여 반드시 작성토록 함(특정내역란에 아래 사항 기재). 1) 조직학적 유형(분화정도 포함) 2) 침윤 깊이 3) 맥관(림프관 및 혈관) 침범 여부 4) 절제면(수평 및 수직)의 암세포 존재 여부 5) 절제된 병변의 크기 (2019.5.1. 시행)
적응증	점막에 국한된 분화암, 장경 2cm 이하, 궤양이나 궤양 반흔이 없음. 암세포 림프혈관 침범이 없는 경우

출처: 심평원 의치과급여 수가파일 (2020.11.1. 기준)

3. 선행연구

3.1. 위선종 환자의 위암 발생 위험

Vries 등(2008)³⁴⁾은 장상피화생, 위선종 등 위암 전구병변 환자에서 질병 진행 및 위암 발생 위험을 확인하기 위해 네덜란드에서 1991년부터 2004년 사이 위암 전구병변을 최초 진단받은 92,250명 환자의 조직병리학 데이터베이스를 분석하였다. 전체 대상자의 진단 시점 기준 중위 연령은 65.7세로 전구병변의 중증도가 증가할수록 중위 연령이 유의하게 높게 나타났다. 전체 대상 환자 중 저도 이형성증 환자는 8%, 고도 이형성증 환자는 0.6%였으며 여성에 비해 남성의 비율이 높았고 진단 시 중위 연령은 저도 이형성증 68.7세, 고도 이형성증의 경우 75.3세였다. 위암 전구병변 진단 후 추적관찰 검사 시행 유무를 확인한 결과, 저도 이형성증 환자의 38%, 고도 이형성증 환자의 61%가 적어도 1회 이상의 상부위장관내시경을 받은 것으로 나타났다. 최초 진단일과 추적 관찰 검사 간 기간은 저도 이형성증의 경우 평균 1.6년, 고도 이형성의 경우 평균 0.4년으로 나타났다.

위암 발생의 경우 추적관찰 기간 동안 총 1,470명이 위암을 진단받았으며, 중위 연령은 73.5세, 남성의 비율은 61%였다. 위암 발생 환자 중 저도 이형성증 환자는 270명, 고도 이형성증 환자는 165명이었으며 진단일로부터 위암 발생까지 기간은 저도의 경우 0.45년(sd 3.1), 고도의 경우 0.13년(sd 2.7)이었다. 추적관찰 시점 별 위암 발생률은 저도 이형성증 환자의 경우 1년 이내 2.1%, 5년 이내 3.1%, 10년 이내 3.9%이며, 고도 이형성 환자에서는 1년 이내 24.9%, 5년 이내 29.5%, 10년 이내 32.7%로 나타났다.

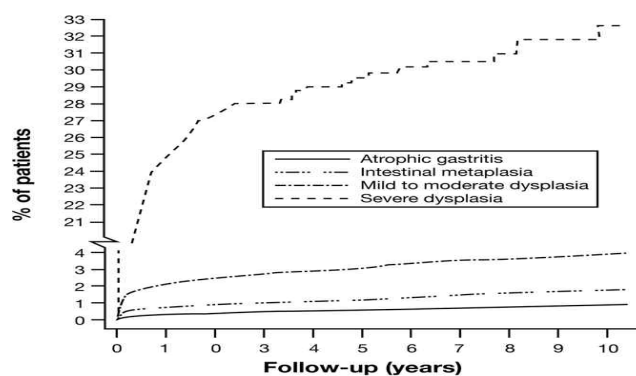


그림 2-4. 전구병변 유형에 따른 위암 발생률

34) 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.

질병의 진행 및 위암 발생의 위험 요인을 확인한 결과 남성이 여성에 비해 질병 진행 위험이 55% 높았으며(HR=1.55, 95% CI: 1.4-1.7), 위암 발생률 역시 50% 높은 것으로 나타났다(HR=1.50, 95% CI: 1.3-1.7). 또한 전구병변의 중증도는 위암 발생과 유의한 연관성을 보였으며 저도 이형성증인 경우 위암 발생위험은 약 4배(HR=3.93, 95% CI: 3.2-4.8), 고도 이형성증의 경우 약 40배 증가하는 것으로 나타났다(HR=40.14, 95% CI: 32.2-50.1).

Song 등(2015)³⁵⁾은 위암 전구병변 환자의 위암 발생률을 확인하기 위해 스웨덴 국가 질병 등록 자료를 바탕으로 1979년부터 2011년 사이 내시경을 통해 위생검을 받은 환자 코호트를 구축하였다. 국가암등록자료를 연계하여 위암 발생을 확인하였으며, 진단 후 2년 이내 위암이 발생한 환자는 제외하였다. 최종 분석 대상자는 총 288,167명이었으며 평균 연령은 55.7세, 남성의 비율은 44.5%, 평균 추적관찰 기간은 10.3년이였다. 대상자 중 위암 발생환자는 1,599명이었으며 일반인구(general population) 대비 위암 발생률은 경미한 점막변화군(minor mucosal change)의 경우 50%(SIR=1.5, 95% CI: 1.1-2.0), 위염 환자군의 경우 80%(SIR=1.8, 95% CI: 1.7-1.9) 증가하였으며, 장상피화생군과 위선종군의 경우 각각 약 3배(SIR=3.4, 95% CI: 2.7-4.2), 약 7배(SIR=6.5, 95% CI: 4.7-8.7) 증가하는 것으로 나타나 위 병변의 중증도가 높아질수록 위암 발생 위험이 증가하는 것을 확인하였다.

또한, 위내시경 후 20년 이내 위암 발생률은 위점막 정상군의 경우 256명 중 1명, 위염군 85명 중 1명, 위축성 위염군 50명 중 1명, 장상피화생군 39명 중 1명, 위선종군 19명 중 1명이 위암으로 진행되는 것으로 산출되어 정상군 대비 위선종군의 위암 발생 위험은 약 11배 높은 것으로 나타났다(HR=10.9, 95% CI: 7.7-15.4).

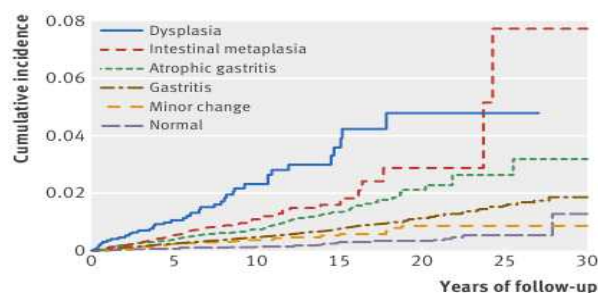


그림 2-5. 누적 위암 발생률

35) Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyren 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.

그 외, 국내에서는 위암의 평균 체류기간(mean sojourn time, MST)을 산출하기 위한 코호트연구가 수행되었다³⁶⁾. 이 때 체류기간의 정의는 암세포 발생 후 분화과정에서 검출이 가능한 시점(tumor potentially detectable by screening test, T0)과 임상 증상이 나타나 임상적으로 진단이 가능한 시점(tumour detectable clinically, T1) 사이의 구간으로 임상증상은 없으나 검사를 통해 조기에 암을 발견할 수 있는 전임상구간(detectable pre-clinical phase, DPCP)을 의미한다. 특정 암의 체류기간을 알기 위해서는 T0, T1 시점을 측정할 수 있어야하나 이는 불가능하기 때문에 일반적으로 대상자를 추적관찰하여 암발생 여부에 따라 각각 얻어낸 체류시간의 평균값(MST)을 산출하게 되며, 이를 바탕으로 일반국민을 대상으로 한 검진 주기를 결정하게 된다.

해당 연구의 연구대상자는 2007년 1월부터 2011년 12월까지 위내시경 검진을 통해 위암 음성 결과를 받은 후 추가(subsequent) 위내시경 검진을 받은 40~69세 남성이며 위암 과거력이 있는 경우는 제외하였다. 위암 여부는 위내시경을 통한 생검 결과를 기준으로 판별하였다. 전체 대상환자 171,979명 중 추가 위암 검진 수검자는 61,688명이었으며 위암 신규발생 건 수는 91건으로 연간발생률은 10만 인년당(100,000 person-years) 66.9명이었다. 전체 대상에서 산출된 위암의 평균 체류기간은 2.37년(95% CI: 1.92~2.96)이며 40~49세 구간에서는 1.25년, 60~69세 구간에서는 3.74년으로 낮은 연령군에서 위암의 평균 체류기간이 짧게 나타났다. 연구결과, 2년 주기로 시행되는 국가 위암 검진은 타당한 것으로 보이나 남성만을 대상으로 한 연구이므로 여성을 대상으로 한 후속 연구가 필요하다고 제시하였다.

3.2. 위내시경 절제술 효과 및 안전성

Kwon 등(2006)³⁷⁾은 2000년 6월부터 2004년 9월까지 상부 위장관 내시경 검사 및 조직 검사를 통해 위선종 또는 조기 위암을 진단받고 내시경 점막 절제술을 받은 환자를 대상으로 1년 간 추적관찰을 시행하여 치료의 임상적 효과를 확인하였다. 연구 대상자는 총 54명으로 이 중 남성 42명(78%), 여성은 12명(22%)이었으며 평균 연령은 60세였다. 내시경 점막 절제술을 시행한 병변의 크기는 6~15mm 사이가 전체의 70.4%를 차지하였으며 내시경을 통한 형태학적 소견은 편형 또는 용기형이 약 89%, 나머지는 함몰형이었다. 병변의 위치는 전정부가 63%로 가장 높은 비중을 차지하였다.

36) Bae JM, Shin SY, Kim EH. Mean sojourn time of preclinical gastric cancer in Korean men: A retrospective observational study. J Prev Med Public Health 2014;47:201-205.

37) 권진우, 박철희, 조재현, 정재원, 문준호, 신운건 등. 위선종과 조기위암의 내시경적 점막 절제술 후 추적관찰에 대한 연구. 대한내과학회지. 2006;71(5):483-490.

절제술 시행 결과 완전 절제는 약 89%였으며 조직학적 진단 결과 위선종은 42건, 조기 위암은 12건으로 절제술 전·후 진단 일치율은 약 83%였다. 내시경 점막 절제술 후 합병증 발생은 출혈 7건, 천공 1건이었으며, 재발률은 위선종에서 7.1%, 조기 위암에서 8.3%, 평균 재발 기간은 7개월로 나타났다. 연구결과 위선종과 조기 위암의 내시경 생검에 대한 진단 시 주의가 필요하며 내시경 점막 절제술은 위선종과 일부 조기 위암의 치료법으로 안전하고 효과적일 수 있으나 시술 후 합병증과 재발의 위험이 있어 정기적인 추적검사가 필요하다고 보고하였다.

Yoon 등(2016)³⁸⁾은 위선종과 조기위암 환자 간 내시경 절제술 시행 이후 위암 발생률의 차이를 분석하였다. 2005년 1월부터 2013년 8월 사이 위 신생물로 내시경 절제술을 받은 환자를 대상으로 하였으며 저도 이형성증 환자는 위선종군으로, 고도 이형성증 및 침윤성 종양(invasive neoplasia)는 조기위암군으로 분류하였다. 최종 분석대상자는 947명으로 위선종군은 361명(38.1%), 조기위암군은 586명(61.9%)이었으며 두 군의 평균 연령은 각각 62.5세, 63.3세, 여성의 비율은 35.7%, 29.4%로 나타났다.

중위 추적 관찰 기간은 28개월이었으며, 위선종 환자 중 13명(3.6%), 조기 위암 환자 중 30명(5.1%)에서 위암이 발생하였다. 내시경 절제술 시행 이후 위암 발생률은 위선종군에서 1,000인년 당 14.4건, 조기 위암군에서 1,000인년 당 18.4건으로 두 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았으며($p=0.309$), 이시성 종양(metachronous neoplasia) 발생 위험 역시 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($HR=0.97$, 95% CI: 0.62-1.53).

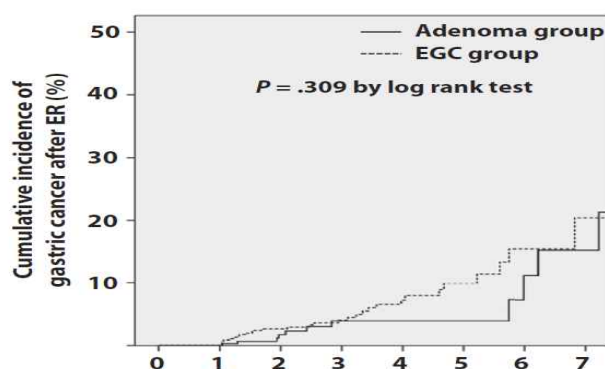


그림 2-6. 조기위암 및 위선종 내시경 절제술 이후 위암 발생

반면 점막근층(muscularis mucosa)을 침범한 이시성 종양은 조기 위암군에 비해 위선종군에서 유의하게 높게 발생하였다(선종 환자: 20%, 조기 위암 환자: 4.8%,

38) SB Yoon, JM Park, Lim CH, JS Kim, YK Cho, BI Lee et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. Gastrointestinal Endoscopy. 2016;83(6):1176-83.

p=0.017). 따라서 내시경 절제술 이후 위선종군의 위암 발생률은 조기위암군과 비슷한 것으로 나타나 두 군 모두 치료 후 내시경 검사 등을 통한 추적 관찰이 필요함을 제시하였다.

한국보건의료연구원³⁹⁾은 내시경 점막하 박리술을 이용한 조기 위암 치료의 임상적 효과 및 안전성을 평가하기 위해 전향적 코호트를 구축하여 조기 위암 환자에서 내시경 점막하 박리술의 단기적 안전성, 시술 후 삶의 질, 내시경 점막하 박리술과 개복수술의 비용 비교, 5년 생존율 등을 확인하였다. 연구대상자는 조기 위암 내시경 절제술 시행일 기준 2010년 5월 1일부터 2011년 12월 31일까지 종합병원 중 12개 의료기관에서 모집하였고 추적관찰은 마지막 등록일로부터 5년 시점까지 시행하였다. 최종 연구대상자는 총 1,160명이었으며 이 중 712명(737병변)에 대해 시술 30일 이내 나타난 결과를 바탕으로 단기 임상결과를 평가하였다. 대상자의 평균 연령은 62.8세였으며 일괄 절제율(en-block resection rate)은 99.2%(731개 병변), 완전 절제가 이루어진 경우는 602개 병변(81.7%)이었고 내시경 점막하 박리술 이후 지연 출혈은 49명(6.9%)에서, 천공은 12명(1.7%)에서 발생한 것으로 나타났다.

연구대상자 중 697명에 대해 생존분석을 수행하였으며 분석 대상자의 평균 연령은 63세, 남성의 비율은 77%였다. 5년 위암 특이 무병생존율(5-year disease-specific free survival rate)은 90.6% (95% CI: 88.2-93.0%), 5년 모든 원인 생존율(overall survival)은 96.6% (95% CI: 95.1-98.0%)로 나타나 수술치료 대비 내시경 절제술의 비열등성을 확인하였다.

3.3. 예비연구

이번 연구가 가능한지 알아보기 위해서 건강보험공단 표본 코호트 (NHIS V1.0 2002-2013)로 위선종 내시경 절제술 후 위암 발생률을 조사하였다. 이 예비연구의 목적은 연구 대상자 정의 및 연구 설계의 적합성을 확인하고 위암 발생률 등 결과지표 발생률 추정과 연구 수행에 필요한 적정 대상자수 파악이며, 이를 위하여 연구대상자는 위선종을 진단받고 내시경 절제술 청구력이 있는 30세 이상 환자로 정의하였다. 30세 미만 환자, 암 과거력 또는 위수술력이 있는 경우는 제외하였다. 연구설계 및 대상자 선정 흐름도는 <그림 2-7>과 같다.

2004년부터 2008년 사이 위내시경 절제술을 시행받은 환자 479명 중 제외 기준 적용 후 최종 301명이 분석에 포함되었으며 연구 결과 약 3%의 환자에서 위암이 발생하

39) 내시경점막하박리법을 이용한 조기위암 치료의 단기 및 장기성적 평가연구. 한국보건의료연구원. 2016.

는 것을 확인하였다.

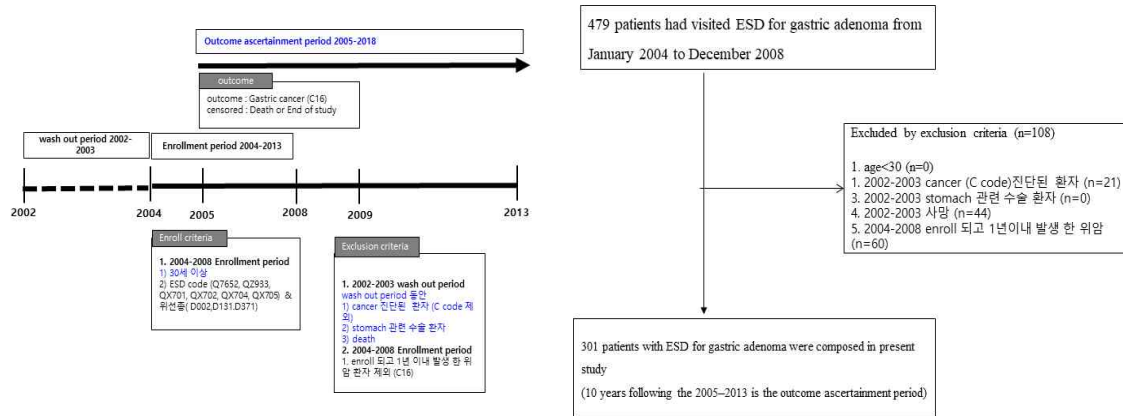


그림 2-7. 위선종 내시경 절제술 후 위암발생 예비연구 연구설계

그 외, 서울성모병원 임상데이터웨어하우스 자료를 통해 2000년부터 2017년 사이 위선종을 진단받고 내시경 절제술을 시행받은 30세 이상 환자를 대상으로 위선종 내시경 절제술 이후 위암 발생률을 분석하였다. 연구결과, 표본 코호트 자료를 통한 예비연구 결과와 마찬가지로 연구 대상자 총 2,596명 중 약 3%에서 위암이 발생하는 것을 확인하였다.

III

내시경 절제술의 효과성

- 빅데이터 분석연구

1. 자료원

국민건강보험공단(이하 공단)의 건강보험 청구자료를 이용하여 2011년부터 2013년까지 위선종을 진단받고 내시경 절제술을 시행 받은 40세 이상 환자와 동일 기간 동안 상부위장관내시경을 받은 40세 이상 대상자의 2009년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지의 전체 진료내역을 추출하였다. 연구 대상자의 의료이용, 임상적·사회인구학적 특성 및 사망 여부는 건강보험 청구자료, 자격자료 및 일반건강검진 자료를 통해 확인하였다.

위암 발생 여부 및 조직학적 진단명 등 위암의 세부 특성 파악을 위하여 건강보험자료를 기준으로 구축된 연구 자료원에 국립암센터의 암등록통계자료를 연계하였다. 그러나 자료원 별 최대 추적관찰 기간이 건강보험 청구자료의 경우 2020년 12월 31일, 암등록통계자료의 경우 2018년 12월 31일로 상이하므로 진단의 정확성 등을 고려하여 결과지표에 따라 사망은 청구자료를, 위암은 암등록통계자료를 바탕으로 각각 정의하였다. 단, 최대 추적관찰 기간 확보 및 자료원별 타당도의 차이를 확인하기 위해 두 자료원을 모두 활용하여 민감도 분석을 수행하였다. 자료원별 상세 활용 변수는 다음의 <표 3-1>과 같다.

표 3-1. 연구 자료원 및 활용 내용

연구자료원	내용
건강보험 청구자료	- 기간 : 2009년 1월 1일 ~ 2020년 12월 31일 - 대상: 2011~2013년 사이 위선종을 진단받고 6개월 이내에 내시경 절제술을 시행 받은 40세 이상 환자 2011~2013년 사이 상부위장관내시경을 받은 대상 중 중재군과 성, 연령, 입적연도(index year)를 매칭한 10배수 - 범위: 대상자의 전체 의료이용 내역 - 상세 테이블

연구자료원	내용										
	<table> <tr> <th>테이블</th><th>내용</th></tr> <tr> <td>T200 명세서일반내역</td><td>명세서 요약정보</td></tr> <tr> <td>T300 진료내역</td><td>세부처치 및 원내 처방내역</td></tr> <tr> <td>T400 수진자 상병내역</td><td>상병정보</td></tr> <tr> <td>T600 원외처방전 상세내역</td><td>외래 처방 약제 정보</td></tr> </table>	테이블	내용	T200 명세서일반내역	명세서 요약정보	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역	T400 수진자 상병내역	상병정보	T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보
테이블	내용										
T200 명세서일반내역	명세서 요약정보										
T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역										
T400 수진자 상병내역	상병정보										
T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보										
건강보험 자격자료	- 기간: 2009년 1월 1일 ~ 2020년 12월 31일 - 상세변수: 자격기준년월, 사망일자, 연령, 성별, 보험료등급(보험료 20분위수)										
국가 일반건강검진 자료	- 기간: 2009년 1월 1일 ~ 2020년 12월 31일 - 상세변수 <table> <tr> <td>검진 자료</td><td>검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등</td></tr> <tr> <td>문진 자료</td><td>과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟 수, 음주량, 흡연상태 등</td></tr> </table>	검진 자료	검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등	문진 자료	과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟 수, 음주량, 흡연상태 등						
검진 자료	검진일자, 신장, 체중, 체질량지수, 허리둘레, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등										
문진 자료	과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력(당뇨병), 음주횟 수, 음주량, 흡연상태 등										
중앙암등록자료	- 기간: 2005년 1월 1일 ~ 2018년 12월 31일 - 대상: 건강보험 청구자료로 추출된 대상자 - 범위: 위암(C16) 및 기타 소화기관암(C26) 발생 정보 - 상세변수: 최초진단일, 원발부위명, 조직학적 진단명, 국제질병분류코드, 요약병기, 사 망일자, 최종진단방법, 치료방법(수술, 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 호 르몬요법) 등										
(통계자료) 통계청 사망 및 위암 발생자료	- 범위: 전체 인구의 성별·연령별(5세단위) 사망률 및 위암 발생률 정보 - 기간 - 전체 사망: 2011년 ~ 2020년 - 위암 사망: 2011년 ~ 2018년 - 위암 발생: 2011년 ~ 2018년										

2. 연구설계 및 분석방법

2.1. 연구 대상자

연구 대상자 중 중재군은 2011년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 위선종을 진단받고 이후 6개월 이내에 내시경적 절제술을 시행받은 40세 이상 환자이다. 대조군은 위선종을 진단받았으나 내시경적 절제술을 시행받지 않은 환자의 경우 대부분 고령이거나 출혈의 위험이 있는 등 중재군과는 다른 특성을 가지므로 대조군으로 부적절하다는 임상전문가의 의견에 따라 위선종과 유사한 특성을 갖는 대장용종 관련 선행 연구의 연구 설계를 바탕으로 정의하였다. Zauber 등(2012)⁴⁰⁾는 대장암의 전구병변인 대장용종에 대한 내시경절제술의 치료효과를 확인하기 위해 절제술을 받은 치료군의 사망률 및 대장암 발생률과 일반인구(general population)로부터 산출된 기대 사망률(expected mortality) 및 대장암 발생률(expected incidence of colorectal cancer)을 비교하고 이와 함께 대장내시경절제술을 받았으나 조직검사 결과 대장용종이 없는 환자를 내적대조군(internal control)으로 정의하였다. 이와 같은 선행연구 및 임상·방법론 전문가의 자문을 토대로 본 연구의 대조군은 1) 2011년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 국가검진 또는 민간에서상부위장관내시경을 받았으나 위선종 또는 위암이 없는 대상 중 중재군과 성별, 연령 및 입적연도를 매칭한 대상자(중재군의 10배수 추출)(이하 ‘비위선종 대조군’), 2) 일반인구로 정의하였다. 연구 대상을 정의하기 위하여 사용한 상병 및 처치 코드는 <표 3-2>와 같으며, 전체 연구설계에 대한 도식도는 <그림 3-1>과 같다.

표 3-2. 위선종 상병코드 및 내시경절제술 처치 코드

분류	코드	한글명/변수설명
위선종	D002	위의 제자리암종
	D131	위의 양성신생물
	D371	위의 행동양식 불명 또는 미상의 신생물
내시경절제술	Q7652	내시경적 상부소화관종양수술-점막절제술 및 점막하종양절제술
	Q7651	내시경적 상부소화관종양수술-종양절제
	QZ933	내시경적 상부소화관종양수술-점막하 박리절제술-위
	Q7653	(2018년 이후) 내시경적 상부소화관종양수술-점막하 박리절제술-위

40) Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med 2012;366:687-96.

Main design

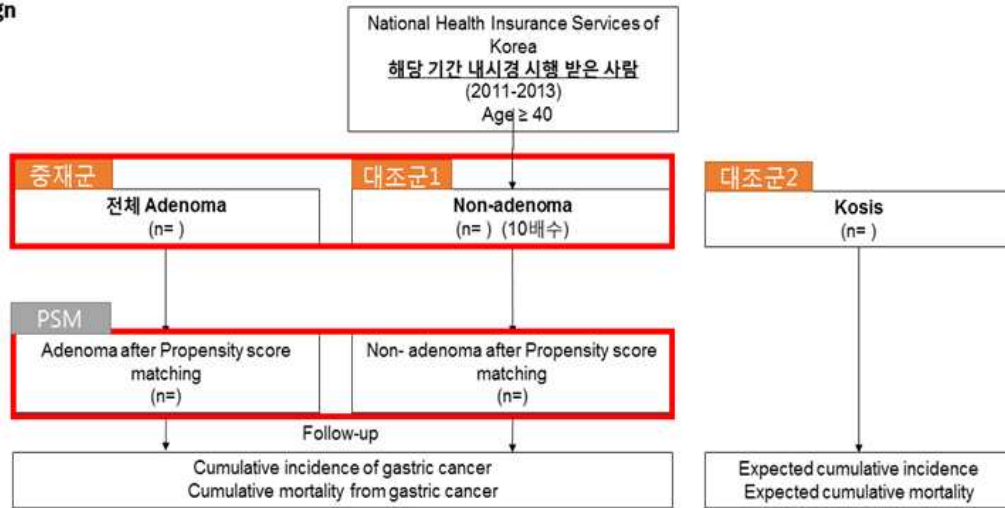


그림 3-1. 연구설계 도식도

중재군은 2011년~2013년 사이 위선종을 진단받은 후 6개월 이내에 발생한 최초 내시경절제술 시행일을 입적일(index date)로 정의하였으며 대조군의 경우 최초 상부위장관내시경 시행일 또는 국가검진을 통해 내시경을 받은 경우 최초 검진 시행일을 입적일로 정의하였다. 연구 입적일 이후 최대 2020년 12월 31일까지를 추적관찰 기간으로 하여 대상자의 사망 및 위암 발생을 파악하였으며 이에 대한 도식도는 <그림 3-2>와 같다.

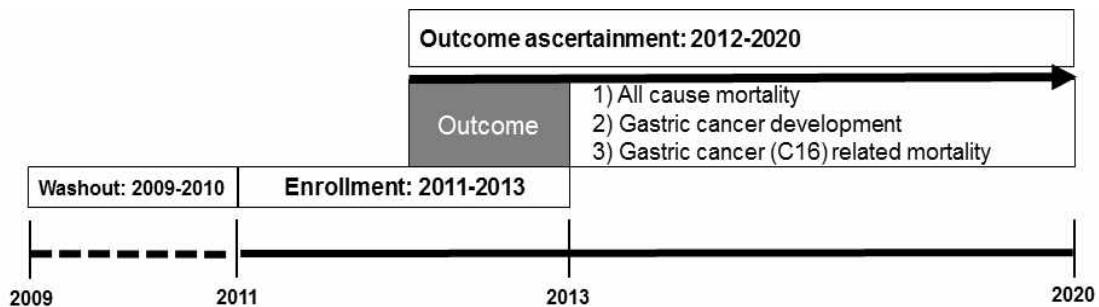


그림 3-2. 자료 분석 설계

연구 대상자 중 40세 미만, 연구 입적연도 불일치 등 자료추출 오류인 경우와 입적일 이전 사망한 환자는 제외하였으며, 입적일 이전 2년 이내에 위선종으로 내시경 절제술을 받은 경우, 위궤양 등의 위수술을 받은 경우 및 암(ICD-10 C code) 발생 내역이 있는 경우도 제외하였다. 또한 위선종 및 위암의 발생 기간 등 임상적 특성과 최소 추적관찰 기간을 고려하여 입적일 이후 1년 이내에 관심 결과지표(위암 발생, 사망)가 발생한 환자

의 경우 제외하였으며 입적일 이후 1년 이내에 위선종을 진단받은 대조군을 추가 제외하였다. 연구 대상자의 선정 및 제외 기준은 <표 3-3>과 같고 제외 기준에 사용된 상병별 청구코드는 <부록 1>에 제시하였다.

표 3-3. 연구대상자의 선정 및 제외 기준

선정기준
- 2011년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 위선종으로 진단받고 6개월 이내에 내시경적 절제술을 시행받은 40세 이상 환자 - 2011년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 국가검진 또는 민간에서 상부위장관내시경을 받았으나 위선종 또는 위암이 없는 대상 중 중재군과 성별, 연령 및 입적연도가 매칭되는 대상
제외기준
- 40세 미만 또는 입적연도가 불일치하는 경우 - 입적일 이전 사망한 경우 - 입적일 이전 2년 이내 위선종 내시경 절제술 받은 경우 - 입적일 이전 2년 이내 위궤양 등으로 위수술 받은 경우 - 입적일 이전 2년 이내 암(c code) 진단이 있는 경우 - 입적일 이후 1년 이내 위암이 발생한 경우 - 입적일 이후 1년 이내 사망한 경우 - 입적일 이전 1년 이내 위선종 진단이 있는 대조군

2.2. 결과지표 및 주요 공변량 정의

가. 결과지표

위선종을 내시경절제술을 통해 제거하는 치료방법의 효과를 확인하기 위해 위암 발생 및 위암 관련 사망과 전체 사망(all-cause mortality)을 결과지표로 포함하였다. 위암 발생은 암등록통계자료를 기준으로 위암 상병코드(C16)가 청구된 경우로 정의하였으며 최대 추적관찰 기간은 2018년 12월 31일이다. 위암 사망은 위암 환자 중 사망한 경우로 정의하였으며 위암 발생의 최대 추적관찰 기간이 2018년 12월 31일이므로 위암 사망은 이로부터 6개월 뒤인 2019년 6월 30일까지 추적관찰하였다. 사망 발생은 건강보험공단 자격자료를 이용하여 정의하였다.

결과지표에 대한 타당도 검증을 위해 위암 발생의 정의를 건강보험 청구자료와 암등록 통계자료를 모두 활용하여 민감도 분석을 수행하였다. 이 때 위암발생은 건강보험 청구

자료를 기준으로 위암 상병코드(C16)가 청구되었으면서 산정특례코드(V193)가 동시에 청구된 경우 또는 암등록통계자료를 기준으로 위암 상병코드(C16)로 등록된 경우로 정의하였다. 위암 사망의 경우 위암 환자 중 사망한 경우로 정의 시 과대 추정의 소지가 있으므로 원격전이 위암 환자에서 사망한 경우로 제한하여 민감도 분석을 수행하였다. 민감도 분석 수행 결과는 부록에 제시하였다.

나. 주요 공변량

위암 발생 등 결과지표 발생에 영향을 줄 수 있는 공변량으로 고려된 변수는 다음과 같다. 인구사회학적 요인으로선 성, 연령, 소득수준을 고려하였으며, 흡연 및 음주 등 생활습관과 체질량 지수(body mass index, BMI), 약물복용력, 소화성 궤양 과거력, 헬리코박터 감염 여부 등의 임상적 특성을 고려하였다. 자세한 정의는 다음 <표 3-4>와 같고, 약제코드는 <표 3-5>에 제시하였다.

표 3-4. 공변량 정의

변수	정의	기타
연령	입적일 기준	
성별	입적일 기준	
입적연도	입적일 기준	
소득수준	입적일 기준 보험료 분위	
상부위장관내시경 시행 여부	입적일 기준 2년 이내에 청구된 상부위장관내시경 코드 기준	
소화성궤양(ulcer)	입적일 기준 2년 이내에 상병코드가 진단된 경우	
Charlson Comorbidity Index (CCI)	입적일 기준 2년 이내에 청구된 상병코드 기준	
헬리코박터 치료여부	PAC (2년 이내 동시 처방이면서 7~14일 처방) - PPI + amoxizillin + clarithromycin	
	PBMT (2년 이내 동시 처방이면서 7~14일 처방) - PPI + bismuth + metronidazol + tetracycline	
아스피린	입적일 이전 2년 이내 누적 처방일수 180일 이상 처방받은 경우	
메트포민		
스타틴		
H2RA		
양성자펌프억제제 (PPI)	입적일 이전 2년 이내 누적 처방일수 180일 이상 처방받은 경우 * Omperazole, Pantoprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Esomeprazole, Dexlansoprazole, Ilaprazole	
체질량지수(BMI)	검진일 기준	
흡연	검진일 기준	
음주	검진일 기준	

표 3-5. 약제코드

성분명	주성분코드
clarithromycin	134904ATB, 134904ATB, 134904ATR
amoxicillin	108101ACH, 108101ATB, 380000ATB, 108103ACH, 380100ATB, 467200ATB, 310500ATB, 467300ATB, 467400ATB, 310600ATB, 462000ATB, 310700ATB, 467600ATB, 440100ATB, 589301ATB, 589302ATB
metronidazole	311000ATB, 194101ATB
tetracyclin	207401ACH, 207402CTB, 207403ACH, 236701ACH, 236702ACH, 207403ATB, 236701ATB
bismuth	244804ATB, 244801ALQ, 244802ATB, 244803ALQ
PPI	204301ACE, 204301ATB, 204301ATE, 204401ACE, 204403ACE, 204401ATB, 204402ATB, 204403ATB, 204401ATE, 204402ATE, 204403ATE, 208801ATE, 208802ATE, 208901ATE, 208902ATE, 519201ATB, 519201ATE, 519202ATB, 519202ATE, 519203ATB, 519203ATE, 656701ATE, 181301ACE, 181301ACH, 181301ATB, 181301ATD, 181301ATE, 181302ACH, 181302ATD, 181302ATE, 181302ACE, 181302ATB, 222201ATB, 222202ATB, 222201ATE, 222202ATE, 367201ATB, 367202ATB, 367201ACH, 367202ACH, 498001ACH, 498002ACH, 509901ACH, 509902ACH, 621901ACR, 621902ACR, 505501ATE
H2RA	133301ACH, 133301ATB, 133302ATB, 133303ATB, 133304ATB, 133305ATR, 133401ATR, 222801ATB, 222803ATB, 222805ALQ, 222805ATB, 271800ATB, 222701ATB, 157301ATB, 157302ACS, 157302ATB, 157302ATD, 157303ACS, 157303ATB, 202701ACH, 202701ATB, 202703ACH, 202704ATB, 202201ATB, 202202ATB, 225201ACH, 225201ACR, 225202ACH, 225202ACR
statin	227803ATB, 227802ATB, 227801ATB, 227801ATR, 227805ATB, 227806ATB, 185801ATB, 185901ATB, 216601ATB, 216603ATB, 216604ATB, 216602ATB, 162401ATB, 162402ATB, 162403ATR, 162401ACH, 162402ACH, 111502ATB, 111503ATB, 111501ATB, 111504ATB, 502201ATB, 502202ATB, 502203ATB, 502204ATB, 130401ATB, 130402ATB, 130403ATB, 454001ATB, 454002ATB, 454003ATB, 470902ATB, 470901ATB, 470903ATB, 471000ATB, 471100ATB, 507800ATB, 519300ACH, 631400ATB, 631500ATB, 633800ATB, 633900ATB, 634800ATB, 640700ATB, 640800ATB, 640900ATB, 472300ATB, 472400ATB, 472500ATB, 518900ATB, 614500ATB, 525000ATB, 525100ATB, 525200ATB, 525300ATB, 629700ATB, 629800ATB, 524000ATB, 524100ATB, 526300ATB, 526400ATB, 526500ATB, 526900ATB, 527000ATB, 527100ATB, 629900ATB, 630000ATB, 630100ATB, 630200ATB, 631600ATB, 631700ATB, 634900ATB, 635000ATB, 635100ATB, 635200ATB, 644100ATB, 644200ATB
Metformin	191501ATB, 191502AGR, 191502ATB, 191502ATR, 191503ATB, 191504ATB, 191505ATR, 191504ATR, 641800ATR, 641900ATR, 642000ATR, 443400ATB, 443500ATB, 471900ATB, 474200ATB, 474300ATB, 474300ATR, 497200ATB, 498600ATB, 421100ATB, 452700ATB, 452900ATB, 469100ATB, 461200ATB,

성분명	주성분코드
	471800ATB, 498100ATB, 502200ATB, 502300ATB, 502900ATB, 513700ATB, 513700ATR, 524700ATR, 502300ATR, 507000ATB, 507100ATB, 519600ATB, 518500ATR, 518600ATR, 518800ATB, 520500ATB, 520600ATB, 520700ATB, 635600ATB, 635700ATB, 632100ATB, 637200ATB, 639800ATR, 641400ATR, 523800ATR, 632000ATR, 645000ATR, 654100ATR, 649000ATB, 649100ATB, 649200ATB, 649300ATB, 649400ATB, 649500ATB
aspirin	110702ATB, 110802ATB, 110801ATB, 110802ATB, 110701ATB, 110706ATB, 110704ATB, 394500ATB, 111001ACH, 110701ATB, 110801ATB, 111001ATB, 111003ATB, 111001ATE, 111002ATE, 111003ATE, 517900ATB, 111003ACE, 111001ACE

2.3. 통계분석

가. 비위선종(non-adenoma) 대조군 vs. 위선종군(adenoma)

대상자의 특성 중 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하고 연속형 변수는 평균과 표준편차를 제시하였다. 두 군의 기저특성 분포를 비교하기 위해서 범주형 변수는 카이제 곱검정을 수행하였고, 연속형 변수는 t-검정을 수행하였다.

교란요인을 고려하여 중재군과 대조군을 비교하기 위해 성향점수를 활용한 매칭 방법을 수행하였다. 성향점수는 성별, 연령, 소득수준, 입적연도, 내시경 시행여부, 소화성 궤양 여부, 동반질환(CCI), 헬리코박터 치료여부, 아스피린, 메트포민, 스타틴, H2RA, PPI 복용력을 교란요인으로 고려하였고, 건강검진 자료가 있는 대상자(검진군)에서는 체질량 지수(BMI), 흡연, 음주여부를 추가적으로 포함하여 로지스틱 회귀모형을 이용하여 추정하였다.

매칭 전후 두 군에 대한 기저특성의 차이를 확인하기 위해 표준화차이(Standardized difference, STD)를 계산하여 제시하였으며, 범주형 및 연속형 변수에 대한 표준화 평균 차이는 다음의 산출식을 적용하였다(Austin, 2008).

(a) 연속형 변수

$$d = \frac{\overline{x_A} - \overline{x_B}}{\sqrt{\frac{s_A^2 + s_B^2}{2}}}$$

(b) 범주형 변수

$$d = \frac{\hat{p}_A - \hat{p}_B}{\sqrt{\frac{\hat{p}_A(1 - \hat{p}_A) + \hat{p}_B(1 - \hat{p}_B)}{2}}}$$

여기서 $\bar{x}_A, \bar{x}_B$ 는 군별 공변량의 평균, s_A, s_B 은 군별 공변량의 표준편차, $\hat{p}_A, \hat{p}_B$ 은 군별 공변량의 발생률을 나타낸다. 매칭 후 표준화차이가 10%보다 작은 경우 두 군간 공변량이 균형을 이루었다고 고려하였다.

대상자에서 치료방법의 효과를 비교하기 위해 각 결과변수의 발생빈도를 확인하였고, 100인년 당 발생률(100 person year rate)을 산출하였다. 또한 콕스비례위험모형을 활용하여 위험비(Hazard Ratio, HR)를 추정하고 카플란-마이어(Kaplan-meier) 생존곡선으로 두 군의 결과지표 발생을 비교하였다. 모든 분석은 검진군과 비검진군을 층화하여 수행하였다.

나. 일반인구 대조군 vs. 위선종군

연구대상자 중 위선종 내시경 절제술을 시행한 중재군에 대해서 일반인구집단과 위암 발생, 위암사망, 전체사망을 비교하기 위해서 표준화 발생률(Standardized Incidence ratio, SIR) 또는 표준화 사망률(Standardized Mortality ratio, SMR)을 산출하였다. 일반인구집단과의 생존율/발생률 비교는 Finkelstein 등(2003)이 제안한 방법을 이용하였다. Finkelstein 등(2003)은 연구대상자의 연구입적일부터 추적관찰종료 시점까지의 연령을 기준으로 일반인구집단의 사망률(또는 발생률)을 비교하여 연구대상자가 일반인구집단의 사망률과 동일한 추적관찰을 보이는지 확인하기 위한 기대빈도 산출법과 두 집단의 사망률 차이를 확인하는 방법으로 단일표본로그순위검정을 제시하였다(표 3-6).

표 3-6. 일반인구 누적 사망률 산출 방법

Age <i>i</i>	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4	
	Age-specific death rate*	Cumulative death rate†	Age-specific death rate	Cumulative death rate	Age-specific death rate	Cumulative death rate	Age-specific death rate	Cumulative death rate
71							0.023	
72	0.039						0.023	0.023
73	0.039	0.039					0.023	0.046
74	0.039	0.078	0.023				0.023	0.069
75	0.058	0.117	0.037	0.023			0.037	0.092
76	0.058	0.175	0.037	0.060			0.037	0.129
77	0.058	0.233	0.037	0.097			0.037	0.166
78	0.058	0.291	0.037	0.134	0.037		0.037	0.203
79	0.058	0.349	0.037	0.171	0.037	0.037	0.037	0.240
80	0.093	0.407	0.063	0.208‡	0.063	0.074	0.063	0.277
81	0.093	0.500	0.063	0.271	0.063	0.137	0.063	0.340
82	0.093	0.593	0.063	0.334	0.063	0.200	0.063	0.403
83	0.093	0.686	0.063	0.397	0.063	0.263	0.063	0.466
84	0.093	0.779	0.063	0.460	0.063	0.326	0.063	0.529
85	0.178	0.872	0.147	0.523	0.147	0.389	0.147	0.592
86	0.178	1.05	0.147	0.670	0.147	0.536	0.147	0.739
87	0.178	1.228	0.147	0.817	0.147	0.683	0.147	0.886
88	0.178	1.406	0.147	0.964	0.147	0.830	0.147	1.033
89	0.178	1.584	0.147	1.111	0.147	0.977	0.147	1.180

따라서 본 연구에서는 통계청과 암등록통계에서 제공하는 성별-연령별 표준화 사망률, 위암발생률, 위암 사망률 통계자료를 이용하였고, 5세단위로 제공되는 통계자료에 맞춰 중재군 자료 역시 5세 단위로 정리하여 아래 순서에 따라 SMR/SIR을 산출하였다⁴¹⁾.

1. 연구대상자별 입적일 기준 연령과 추적관찰 종료 시점의 연령을 산출
2. 입적일부터 추적관찰 종료 시점까지 매년(1년단위) 연령별(5세단위)로 일반인구집단의 사망률(발생률)을 이용하여 대상자의 연령별 사망확률 산출
3. 입적일부터 추적관찰 종료 시점까지의 사망확률을 더해서 누적사망률을 산출하고, 모든 대상자의 누적사망률의 합으로 기대사망자수(E) 산출
4. 추적관찰 종료 시점에 자료에서 실제로 관찰되는 사망자 수(O)를 산정하여 표준화 사망률(SMR)/발생률(SIR) 및 신뢰구간 산출

$$O/E \pm \chi^2_{1,1-\alpha/2} / 2E \pm \sqrt{\chi^2_{1,1-\alpha/2} (4O + \chi^2_{1,1-\alpha/2})} / 2E$$

5. 관찰빈도와 기대빈도를 이용하여 카이제곱 분포를 따르는 통계량을 산출하여 동질성 검정을 수행

$$\chi^2 = \frac{(O-E)^2}{E}$$

마지막으로 중재군의 제외기준에 상응하는 일반인구 대조군의 선정이 불가능하므로 자료의 오류에 해당하는 40세 미만 또는 입적연도가 불일치하는 경우와 입적일 이전 사망한 경우 등 최소한의 제외기준을 적용한 중재군과 일반인구 대조군 간 비교를 민감도 분석으로 추가 수행하였다.

41) Finkelstein DM, Muzikansky A, Schoenfeld D. Comparing survival of a sample to that of a standard population. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(19):1434-39.

3. 연구결과

3.1. 대상자선정

2011년부터 2013년까지 위선종을 진단받고 내시경절제술을 처음 시행받은 40세 이상 환자는 총 57,685명이었으며 이에 상응하는 대조군은 총 576,848명이 추출되었다. 대상자 선정/제외기준에 따라 최종 분석 대상자는 572,350명이었으며, 이 중 중재군은 44,405명, 대조군은 527,945명이었다. 자세한 대상자 선정과정은 다음 그림과 같다.

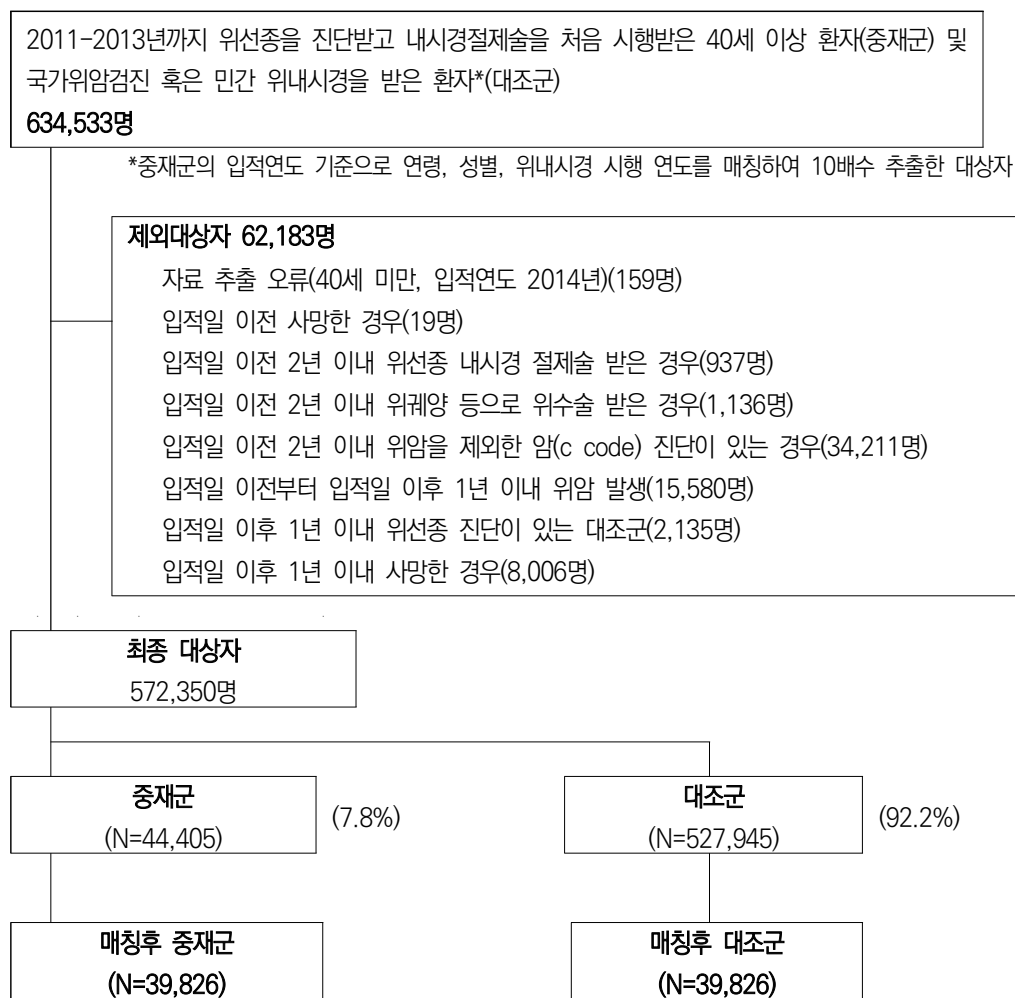


그림 3-3. 연구대상자 선정 흐름도

3.2. 기저특성

성향점수를 이용한 매칭 이전 건강검진 수검 여부에 따른 중재군, 대조군의 인구사회학적 특성, 약물복용 여부 및 입적연도와 추적관찰 기간을 비교한 결과는 <표 3-7>과 같다. 전체 대상자 572,350명 중 건강검진 수검자는 415,860명, 미수검자는 156,490명이었고, 건강검진 수검자에서 중재군은 25,063명, 미수검자에서 중재군은 19,342명이었다.

인구사회학적 특성을 살펴보면, 건강검진 수검자와 미수검자에서 중재군 평균연령이 각각 62.93, 63.73세로 대조군보다 유의하게 낮게 나타났고, 성별, 사회경제적 상태도 수검자와 미수검자에서 모두 중재군과 대조군간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

동반질환 및 약물복용의 경우, 수검자와 미수검자에서 중재군의 CCI가 각각 1.91, 2.35로 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났고, 수검자에 비해 미수검자의 평균 CCI가 더 높은 경향을 보였다. 소화성궤양도 수검자와 미수검자에서 중재군이 각각 52.7%, 60.2%로 대조군보다 유의하게 많은 것으로 나타났다. 또한 헬리코박터 감염 역시 수검자와 미수검자 모두에서 중재군이 유의하게 많은 것으로 나타난 반면, 아스피린 복용은 대조군에서 유의하게 많은 것으로 나타났다. 메트포민, 스타틴, H2RA, PPI의 경우 건강검진 수검자에서는 중재군과 대조군에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나, 건강검진 미수검자에서는 두 군간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

상부위장관내시경 시행은 건강검진 수검자와 미수검자 모두에서 중재군이 각각 43.0%, 67.7%로 대조군보다 유의하게 많은 것으로 나타났고, 흡연상태는 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으나, BMI, 음주상태는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

전체 추적관찰기간은 건강검진 수검자와 미수검자에서 중재군이 유의하게 긴 것으로 나타났고, 미수검자에서 중재군이 평균 8.12년으로 가장 긴 것으로 나타났다. 반면, 위암 발생까지의 추적관찰기간은 건강검진 수검자와 미수검자에서 양상이 다르게 나타났고, 위암사망까지의 추적관찰기간은 미수검자에서는 유의한 차이가 있었으나, 수검자에서는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3-7. 건강검진 수검 여부에 따른 기저특성 - 성향점수 매칭 이전

변수	건강검진 수검자						건강검진 미수검자					
	non-adenoma (N=390,797)		adenoma (N=25,063)		p value	STD(%)	non-adenoma (N=137,148)		adenoma (N=19,342)		p value	STD(%)
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
인구사회학적 특성												
연령, mean±sd	63.29	±9.77	62.93	±9.86	<0.001	-3.734	64.71	±10.45	63.73	±10.21	<0.001	-9.481
40-49	36,087	(9.23)	2,540	(10.13)	<0.001	3.044	11,719	(8.54)	1,792	(9.26)	<0.001	2.528
50-59	107,226	(27.44)	7,068	(28.20)		1.703	31,830	(23.21)	5,005	(25.88)		6.202
60-69	136,077	(34.82)	8,592	(34.28)		-1.133	42,196	(30.77)	6,236	(32.24)		3.173
70-79	98,498	(25.20)	6,139	(24.49)		-1.643	41,871	(30.53)	5,254	(27.16)		-7.435
80세 이상	12,909	(3.30)	724	(2.89)		-2.393	9,532	(6.95)	1,055	(5.45)		-6.204
성별												
남성	233,684	(59.80)	14,402	(57.46)	<0.001	-4.740	78,022	(56.89)	10,796	(55.82)	<0.001	-2.163
여성	157,113	(40.20)	10,661	(42.54)		4.740	59,126	(43.11)	8,546	(44.18)		2.163
사회경제적 상태												
Low (1-7)	101,732	(26.03)	6,335	(25.28)	0.005	-1.730	45,954	(33.51)	5,171	(26.73)	<0.001	-14.802
Middle (8-14)	115,290	(29.50)	7,343	(29.30)		-0.446	33,743	(24.60)	5,083	(26.28)		3.849
High (15-20)	171,664	(43.93)	11,266	(44.95)		2.061	56,681	(41.33)	8,992	(46.49)		10.414
Missing	2,111	(0.54)	119	(0.47)		-0.920	770	(0.56)	96	(0.50)		-0.898

변수	건강검진 수검자						건강검진 미수검자					
	non-adenoma (N=390,797)		adenoma (N=25,063)		p value	STD(%)	non-adenoma (N=137,148)		adenoma (N=19,342)		p value	STD(%)
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
동반질환 및 약물복용												
Charlson Comorbidity Index, mean±sd	1.43	±1.69	1.91	±1.81	<0.001	27.638	2.20	±2.16	2.35	±2.07	<0.001	7.020
소화성궤양	114,262	(29.24)	13,203	(52.68)	<0.001	49.082	56,635	(41.29)	11,637	(60.16)	<0.001	38.434
헬리코박터 감염	200	(0.05)	97	(0.39)	<0.001	7.187	373	(0.27)	101	(0.52)	<0.001	3.979
아스피린	3,239	(0.83)	147	(0.59)	<0.001	-2.891	2,509	(1.83)	217	(1.12)	<0.001	-5.870
메트포민	1,158	(0.30)	68	(0.27)	0.479	-0.470	893	(0.65)	99	(0.51)	0.022	-1.832
스타틴	1,234	(0.32)	77	(0.31)	0.815	-0.153	1,504	(1.10)	146	(0.75)	<0.001	-3.570
H2RA	1,384	(0.35)	92	(0.37)	0.739	0.216	1,371	(1.00)	147	(0.76)	0.001	-2.566
PPI	193	(0.05)	19	(0.08)	0.072	1.056	419	(0.31)	94	(0.49)	<0.001	2.875
건강행태												
상부위장관내시경 시행 여부	20,815	(5.33)	10,788	(43.04)	<0.001	98.110	17,036	(12.42)	13,084	(67.65)	<0.001	136.439
BMI, mean±sd	24.07	±3.07	24.09	±3.05	0.318	0.653			-			
흡연 상태												
비흡연	230,497	(58.98)	15,137	(60.40)	<0.001	2.884			-			
과거흡연	81,856	(20.95)	5,474	(21.84)		2.183			-			
현재흡연	78,231	(20.02)	4,437	(17.70)		-5.920			-			
알수없음	213	(0.05)	15	(0.06)		0.224			-			
음주 상태												
비음주	236,230	(60.45)	15,188	(60.60)	0.635	0.309			-			
음주	154,567	(39.55)	9,875	(39.40)		-0.309			-			

변수	건강검진 수검자				건강검진 미수검자							
	non-adenoma (N=390,797)		adenoma (N=25,063)		p value	STD(%)	non-adenoma (N=137,148)		adenoma (N=19,342)		p value	STD(%)
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
기타												
입적연도												
2011년	86,646	(22.17)	5,944	(23.72)	<0.001	3.674	36,882	(26.89)	4,901	(25.34)	<0.001	-3.537
2012년	154,829	(39.62)	9,343	(37.28)		-4.813	44,980	(32.80)	7,207	(37.26)		9.368
2013년	149,322	(38.21)	9,776	(39.01)		1.635	55,286	(40.31)	7,234	(37.40)		-5.974
추적관찰기간												
전체 추적관찰 기간, years, mean±sd	8.03	±1.34	8.06	±1.26	<0.001	2.367	7.84	±1.78	8.12	±1.40	<0.001	17.997
위암발생 추적관찰 기간, years, mean±sd	6.15	±1.07	6.12	±1.07	<0.001	-2.481	6.08	±1.32	6.21	±1.16	<0.001	10.413
위암사망 추적관찰 기간, years, mean±sd	6.63	±1.10	6.65	±1.04	0.056	1.218	6.54	±1.41	6.74	±1.14	<0.001	16.002

성향점수를 이용한 매칭 이후 건강검진 수검 여부에 따른 중재군과 대조군의 기저특성은 <표 3-8>과 같다. 매칭 후 전체 대상자는 79,952명으로 건강검진 수검자는 중재군과 대조군이 각 23,330명, 미수검자는 각 16,496명이었다.

인구사회학적 특성을 살펴보면, 건강검진 수검자에서 중재군과 대조군간 연령의 유의한 차이가 없었고, 미수검자 중재군 평균연령이 63.94세로 대조군보다 유의하게 높게 나타났다. 성별, 사회경제적 상태는 수검자와 미수검자에서 모두 중재군과 대조군간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

동반질환 및 약물복용의 경우, CCI는 건강검진 수검자에서 중재군과 대조군이 각각 평균 1.86, 1.88로 유의한 차이가 없었고, 미수검자에서 중재군이 평균 2.44로 대조군보다 유의하게 높은 것으로 나타났으며, 건강검진 미수검자가 수검자보다 평균 CCI가 높은 경향을 보였다. 소화성궤양의 경우 건강검진 수검자와 미수검자에서 모두 중재군과 대조군간 분포의 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으나, 매칭 전과 비교하여 분포가 유사해진 경향을 확인할 수 있었다. 헬리코박터 감염, 아스피린, 메트포민, 스타틴, H2RA, PPI는 건강검진 수검자에서는 모두 중재군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나, 건강검진 미수검자에서는 대부분 중재군에서 비율이 높고, 두 군간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

상부위장관내시경 시행은 건강검진 수검자와 미수검자 모두에서 중재군과 대조군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났고, 미수검자에서 상부위장관내시경 시행비율이 더 높은 경향을 보였다.

전체 추적관찰기간, 위암발생, 위암사망까지의 추적관찰기간은 건강검진 수검자와 미수검자에서 모두 중재군과 대조군간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으나, 두 군간 평균기간의 차이는 크지 않은 것으로 나타났다.

표 3-8. 건강검진 수검 여부에 따른 기저특성 - 성향점수 매칭 이후

변수	건강검진 수검자						건강검진 미수검자					
	non-adenoma		adenoma		p value	STD(%)	non-adenoma		adenoma		p value	STD(%)
	(N=23,330)		(N=23,330)				(N=16,496)		(N=16,496)			
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
인구사회학적 특성												
연령, mean±sd	62.88	±9.93	63.04	±9.89	0.082	1.609	62.58	±10.45	63.94	±10.10	<0.001	13.191
40-49	2,596	(11.13)	2,323	(9.96)	<0.001	-3.811	1,919	(11.63)	1,450	(8.79)	<0.001	-9.400
50-59	6,339	(27.17)	6,499	(27.86)		1.536	4,698	(28.48)	4,058	(24.60)		-8.795
60-69	7,984	(34.22)	8,005	(34.31)		0.190	5,056	(30.65)	5,592	(33.90)		6.954
70-79	5,798	(24.85)	5,785	(24.80)		-0.129	4,063	(24.63)	4,515	(27.37)		6.250
80세 이상	613	(2.63)	718	(3.08)		2.704	760	(4.61)	881	(5.34)		3.374
성별												
남성	12,981	(55.64)	13,449	(57.65)	<0.001	4.049	8,700	(52.74)	9,297	(56.36)	<0.001	7.273
여성	10,349	(44.36)	9,881	(42.35)		-4.049	7,796	(47.26)	7,199	(43.64)		-7.273
사회경제적 상태												
Low (1-7)	5,768	(24.72)	5,947	(25.49)	0.005	1.769	4,304	(26.09)	4,804	(29.12)	<0.001	6.784
Middle (8-14)	6,790	(29.10)	6,870	(29.45)		0.754	4,221	(25.59)	4,305	(26.10)		1.163
High (15-20)	10,688	(45.81)	10,395	(44.56)		-2.524	7,890	(47.83)	7,299	(44.25)		-7.193
Missing	84	(0.36)	118	(0.51)		2.220	81	(0.49)	88	(0.53)		0.594

변수	건강검진 수검자						건강검진 미수검자					
	non-adenoma		adenoma		p value	STD(%)	non-adenoma		adenoma		p value	STD(%)
	(N=23,330)		(N=23,330)				(N=16,496)		(N=16,496)			
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
동반질환 및 약물복용												
Charlson Comorbidity Index, mean±sd	1.88	±1.80	1.86	±1.80	0.087	-1.583	2.27	±2.01	2.44	±2.17	<0.001	8.340
소화성궤양	12,648	(54.21)	11,496	(49.28)	<0.001	-9.894	9,685	(58.71)	9,436	(57.20)	0.005	-3.058
헬리코박터 감염	65	(0.28)	85	(0.36)	0.102	1.514	57	(0.35)	80	(0.48)	0.049	2.168
아스피린	148	(0.63)	147	(0.63)	0.953	-0.054	148	(0.90)	217	(1.32)	0.000	4.000
메트포민	63	(0.27)	66	(0.28)	0.791	0.245	61	(0.37)	98	(0.59)	0.003	3.239
스타틴	76	(0.33)	75	(0.32)	0.935	-0.075	77	(0.47)	143	(0.87)	<0.001	4.917
H2RA	77	(0.33)	91	(0.39)	0.279	1.002	106	(0.64)	146	(0.89)	0.011	2.785
PPI	14	(0.06)	19	(0.08)	0.384	0.806	67	(0.41)	90	(0.55)	0.066	2.026
건강행태												
상부위장관내시경 시행 여부	9,084	(38.94)	9,067	(38.86)	0.872	-0.149	10,237	(62.06)	10,238	(62.06)	0.991	0.012
BMI, mean±sd	24.03	±2.98	24.07	±3.05	0.242	1.083			-			
흡연 상태												
비흡연	14,531	(62.28)	14,144	(60.63)	<0.001	-3.409			-			
과거흡연	5,010	(21.47)	4,982	(21.35)		-0.293			-			
현재흡연	3,789	(16.24)	4,204	(18.02)		4.723			-			
음주 상태												
비음주	14,429	(61.85)	14,273	(61.18)	0.138	-1.374			-			
음주	8,901	(38.15)	9,057	(38.82)		1.374			-			

변수	건강검진 수검자						건강검진 미수검자					
	non-adenoma		adenoma		p value	STD(%)	non-adenoma		adenoma		p value	STD(%)
	(N=23,330)		(N=23,330)				(N=16,496)		(N=16,496)			
	n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)		
기타												
입적연도												
2011년	6,550	(28.08)	5,937	(25.45)	<0.001	-5.938	6,142	(37.23)	4,901	(29.71)	<0.001	-15.993
2012년	10,740	(46.04)	9,301	(39.87)		-12.485	7,911	(47.96)	6,734	(40.82)		-14.398
2013년	6,040	(25.89)	8,092	(34.68)		19.230	2,443	(14.81)	4,861	(29.47)		35.869
추적관찰기간												
전체 추적관찰 기간, years, mean±sd	8.27	±1.34	8.11	±1.27	<0.001	-11.697	8.40	±1.59	8.22	±1.44	<0.001	-11.552
위암발생 추적관찰 기간, years, mean±sd	6.38	±1.08	6.18	±1.07	<0.001	-18.695	6.57	±1.19	6.32	±1.18	<0.001	-21.588
위암사망 추적관찰 기간, years, mean±sd	6.87	±1.10	6.70	±1.05	<0.001	-15.246	7.05	±1.26	6.85	±1.16	<0.001	-16.356

3.3. 분석 결과

가. 위암 발생

1) 비위선종 대조군 vs. 위선종군

성향점수 매칭 이전 콕스비례위험모형을 활용하여 위암 발생을 추정한 결과는 <표 3-9, 표 3-10>과 같다. 대조군에 비해 중재군의 위암 발생 위험이 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며(HR=2.55, 95% CI: 2.39-2.73), 검진여부로 층화한 결과 역시 중재군에서 위암 발생 위험이 더 높은 것으로 나타났다. 검진군의 경우 대조군에 비해 중재군의 위암 발생 위험이 약 2.4배 높았으며(HR=2.38, 95% CI: 2.18-2.60), 비검진군에서는 약 3배 더 높은 것으로 확인되었다(HR=3.03, 95% CI: 2.72-3.37).

표 3-9. 위암 발생: 매칭 전

구분	전체	위암 발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	44,405	1,038 (2.34)	0.36	2.55 (2.39, 2.73)	<.0001
대조군	527,945	4,809 (0.20)	0.14	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 3-10. 검진여부에 따른 위암 발생 : 매칭 전

검진 여부	구분	전체	위암 발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	25,063	565 (2.25)	0.35	2.38 (2.18, 2.60)	<.0001
	대조군	390,797	3,729 (0.95)	0.14	(ref)	
비검진군	중재군	19,342	473 (2.45)	0.38	3.03 (2.72, 3.37)	<.0001
	대조군	137,148	1,080 (0.79)	0.12	(ref)	

성향점수 매칭 이후 콕스비례위험모형을 활용하여 위암 발생 위험을 추정한 결과는 <표 3-11, 3-12>와 같다. 매칭 전 대상자에 대한 분석결과와 마찬가지로 대조군 대비 중재군에서 위암 발생 위험이 유의하게 높았다(HR=2.84, 95% CI: 2.51-3.21). 검진여부로 층화했을 시 검진군에서 위암 발생 위험은 약 2.5배 높았으며(HR=2.54, 95% CI:

2.17-2.97), 비검진군에서 위암 발생 위험 역시 대조군과 중재군 간 유의미한 차이를 보였다(HR=3.33, 95% CI: 2.74-4.06).

표 3-11. 위암 발생: 매칭 후

구분	대상자수	위암 발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	39,826	952 (2.39)	0.35	2.84 (2.51, 3.21)	<.0001
대조군	39,826	349 (0.88)	0.13	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 3-12. 검진여부에 따른 위암 발생 : 매칭 후

검진 여부	구분	대상자 수	위암 발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	23,330	531 (2.3)	0.33	2.54 (2.17, 2.97)	<.0001
	대조군	23,330	218 (0.93)	0.14	(ref)	
비검진군	중재군	16,496	421 (2.55)	0.36	3.33 (2.74, 4.06)	<.0001
	대조군	16,496	131 (0.79)	0.12	(ref)	

성향점수 매칭 이전·이후의 카플란-마이어 생존곡선은 아래의 그림과 같다.

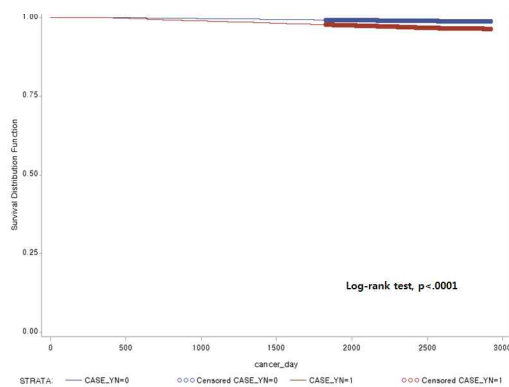


그림 3-4. 위암발생(매칭전)

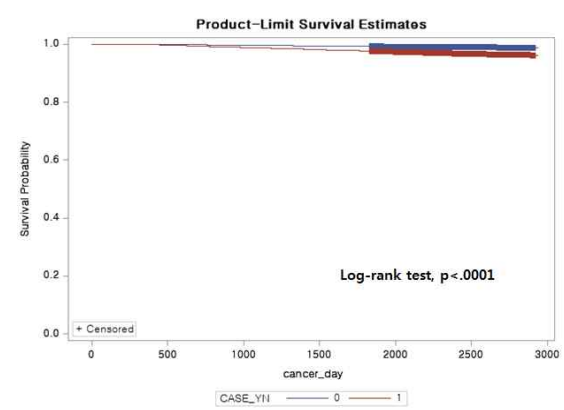


그림 3-5. 위암발생(매칭후)

위선종 중재군의 경우 내시경 절제술을 받은 이후 추적관찰 목적의 상부위장관내시경을 대조군에 비해 더 많이 수행했을 가능성이 있으며 이로 인해 위암 발생률이 높아졌을 수 있다. 따라서 성향점수 매칭 이후 전체 대상자(중재군: 39,826명, 대조군: 39,826명)를 대상으로 입적일 이후부터 위암 발생 이전까지 위내시경 시행 빈도를 확인하였으며 추적관찰 위내시경 빈도에 따른 위암 발생 위험을 추가 분석하였다. 확인 결과 중재군의 추적관찰 위내시경 수행 빈도는 평균 약 2.5회로 대조군의 평균 약 1.5회에 비해 유의미한 차이를 보였다(표 3-13). 추적관찰 위내시경 시행 빈도에 따른 위암 발생 위험은 대조군에 비해 중재군에서 일관적으로 유의하게 높게 나타났으며 시행 횟수별 위암 발생 위험은 <표 3-14>와 같다.

표 3-13. 추적관찰 상부위장관내시경 시행 빈도

구분	대상자수	mean	sd	P-value
중재군	39,826	1.51	1.80	<.0001
대조군	39,826	2.55	2.28	

표 3-14. 추적관찰 상부위장관내시경 시행 빈도에 따른 위암발생

위내시경 시행 횟수	구분	HR (95% CI)	P-value
0회	중재군	2.25 (1.73, 2.92)	<.0001
	대조군	(ref)	
1회	중재군	2.55 (2.03, 3.20)	<.0001
	대조군	(ref)	
2회	중재군	2.72 (2.08, 3.56)	<.0001
	대조군	(ref)	
3회	중재군	3.68 (2.45, 5.53)	<.0001
	대조군	(ref)	
4회 이상	중재군	3.98 (2.77, 5.74)	<.0001
	대조군	(ref)	

HR, Hazard-ratio

2) 일반인구 대조군 vs. 위선중군

통계청의 성별·연령별(5세단위) 위암발생률 자료를 기반으로 산출한 일반인구 대조군의 기대 위암 발생과 위선중 중재군(44,405명)의 위암 발생을 비교한 결과 일반인구 집단에 비해 중재군의 위암 발생률이 유의하게 더 높은 것으로 나타났다(SIR=1.98, 95% CI: 1.84-2.13)(표 3-15). 입적일 시점의 연령을 기준으로 일반인구 대조군의 누적 위암 발생률을 산출하여 중재군과 비교한 결과 역시 일반인구 대조군에 비해 중재군에서 위암 발생률이 높은 것으로 나타났다(log-rank test, $p < 0.0001$)(그림 3-6).

표 3-15. 위암 표준화발생률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SIR (95% CI)
44,405	1,038	523.6	1.98 (1.84, 2.13)

SIR, Standardized incidence ratio; CI, confidence interval

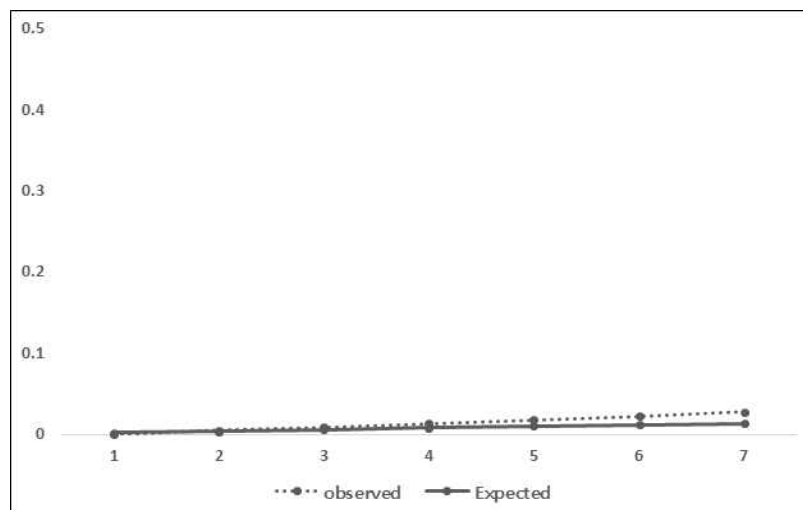


그림 3-6. 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률

이와 같은 경향은 자료 오류에 해당하는 대상자만 제외한 중재군(57,684명)과 일반인구 대조군을 비교한 민감도 분석에서도 동일하게 유지되었다(표 3-16, 그림 3-7).

표 3-16. 민감도분석: 위암 표준화발생률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자 (선정/제외 기준 적용 전)	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SIR (95% CI)
57,684	1,154	694.7	1.66 (1.56, 1.77)

SIR, Standardized incidence ratio; CI, confidence interval

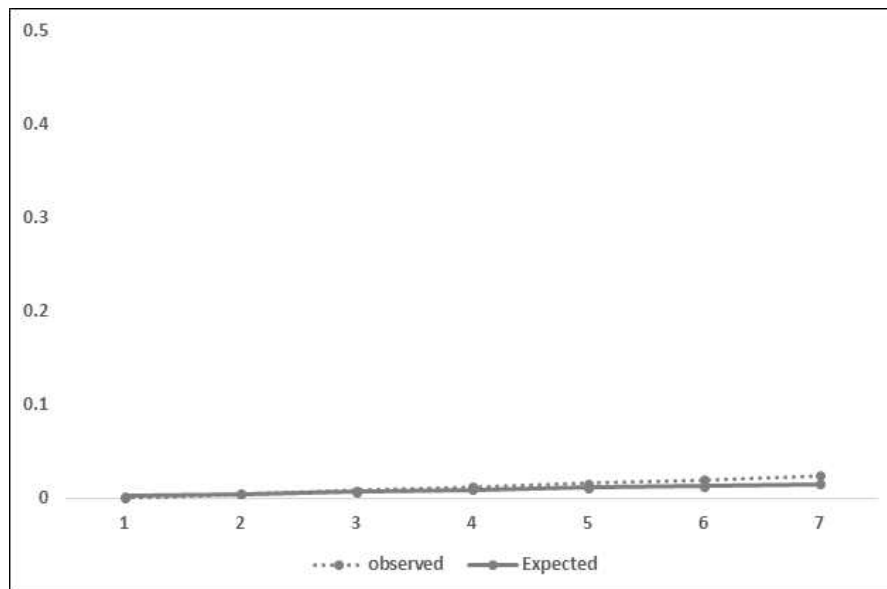


그림 3-7.민감도 분석: 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률

나. 위암 사망

1) 비위선종 대조군 vs. 위선종군

성향점수 매칭 이전 콕스비례위험모형을 활용하여 위암 사망을 추정한 결과는 <표 3-17, 표 3-18>와 같다. 대조군에 비해 중재군의 위암 사망 위험이 약 10% 높았으나 통계적 유의성은 나타나지 않았다(HR=1.11, 95% CI: 0.90-1.37).

검진여부로 층화한 후 검진군에서 중재군의 위암 사망 위험은 대조군에 비해 약 9% 감소하였으나 통계적 유의성은 없었으며(HR=0.81, 95% CI: 0.59-1.10), 비검진군의 경우 대조군에 비해 중재군의 위암 사망 위험이 유의하게 높은 것으로 나타났다(HR=1.66, 95% CI: 1.24-2.22).

표 3-17. 위암 사망: 매칭 전

구분	전체	위암 사망 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	44,405	99 (0.22)	0.03	1.11 (0.90, 1.37)	0.3147
대조군	527,945	1,040 (0.20)	0.03	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 3-18. 검진여부에 따른 위암 사망: 매칭 전

검진 여부	구분	전체	위암 사망 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	25,063	42 (0.17)	0.02	0.81 (0.59, 1.10)	0.1813
	대조군	390,797	808 (0.21)	0.03	(ref)	
비검진군	중재군	19,342	57 (0.29)	0.04	1.66 (1.24, 2.22)	0.0006
	대조군	137,148	232 (0.17)	0.02	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

성향점수 매칭 이후 콕스비례위험모형을 활용하여 위암 사망 위험을 추정한 결과는 <표 3-19, 3-20>과 같다. 성향점수 매칭 이전 분석결과와 달리 대조군 대비 중재군에서 위암 사망 위험이 통계적으로 유의하게 높았다(HR=1.66, 95% CI: 1.19-2.31).

검진여부로 층화한 후 검진군에서 중재군의 위암 사망 위험은 대조군에 비해 약 1.2배 증가하였으나 통계적 유의성은 나타나지 않았으며(HR=1.20, 95% CI: 0.77-1.88), 비검진군의 경우 대조군에 비해 중재군의 위암 사망 위험이 유의하게 높은 것으로 나타났다(HR=2.44, 95% CI: 1.46-4.07).

표 3-19. 위암 사망: 매칭 후

구분	대상자수	위암 사망 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	39,826	90 (0.23)	0.03	1.66 (1.19, 2.31)	<.0001
대조군	39,826	57 (0.14)	0.02	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 3-20. 검진여부에 따른 위암 사망: 매칭 후

검진 여부	구분	대상자 수	위암 사망 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	23,330	41 (0.18)	0.02	1.20 (0.77, 1.88)	<.0001
	대조군	23,330	36 (0.15)	0.02	(ref)	
비검진군	중재군	16,496	49 (0.30)	0.04	2.44 (1.46, 4.07)	<.0001
	대조군	16,496	21 (0.13)	0.02	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

성향점수 매칭 이전(log-rank test, $p=0.3145$)과 매칭 이후(log-rank test, $p=0.0027$)의 카플란-마이어 생존곡선은 아래의 그림과 같다.

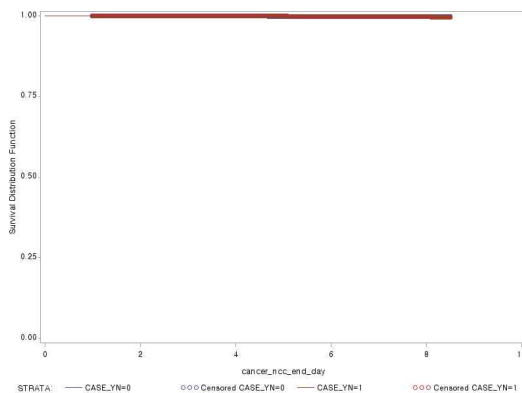


그림 3-8. 위암사망(매칭전)

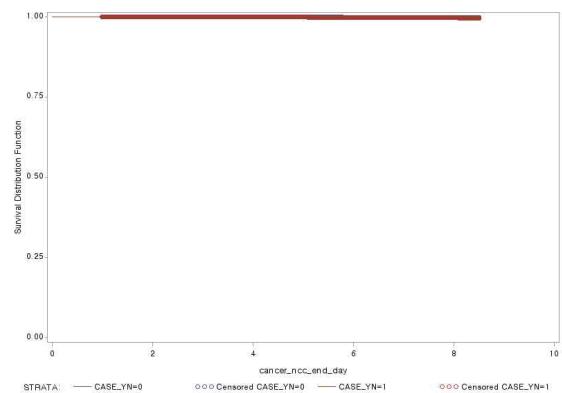


그림 3-9. 위암사망(매칭후)

2) 일반인구 대조군 vs. 위선종군

통계청의 성별·연령별(5세단위) 위암 사망률 자료를 기반으로 산출한 일반인구 대조군의 기대 위암 사망과 위선종 중재군(44,405명)의 위암 사망을 비교한 결과 일반인구 집단에 비해 중재군의 위암 사망률이 유의하게 더 낮은 것으로 나타났다(SMR=0.50, 95% CI: 0.40-0.62)(표 3-21). 입적일 시점의 연령을 기준으로 일반인구 대조군의 누적 위암 사망률을 산출하여 중재군과 비교한 결과 역시 일반인구 대조군의 기대 위암 사망률에 비해 중재군에서 위암 사망률이 낮은 것으로 나타났다(log-rank test, $p<0.0001$)(그림 3-10).

표 3-21. 위암 표준화사망률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SMR (95% CI)
44,405	99	198.6	0.50 (0.40, 0.62)

SMR, Standardized mortality ratio; CI, confidence interval

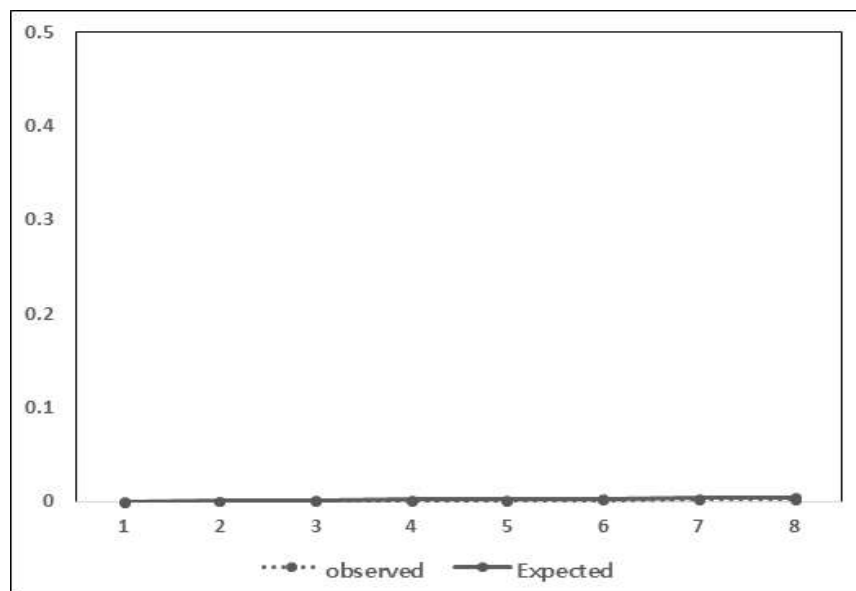


그림 3-10. 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률

이와 같은 경향은 자료 오류에 해당하는 대상자만 제외한 중재군(57,684명)과 일반인구 대조군을 비교한 민감도 분석에서도 동일하게 유지되었다(표 3-22, 그림 3-11).

표 3-22. 민감도분석: 위암 표준화사망률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자 (선정/제외 기준 적용 전)	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SMR (95% CI)
57,684	116	278.2	0.42 (0.34, 0.51)

SMR, Standardized mortality ratio; CI, confidence interval

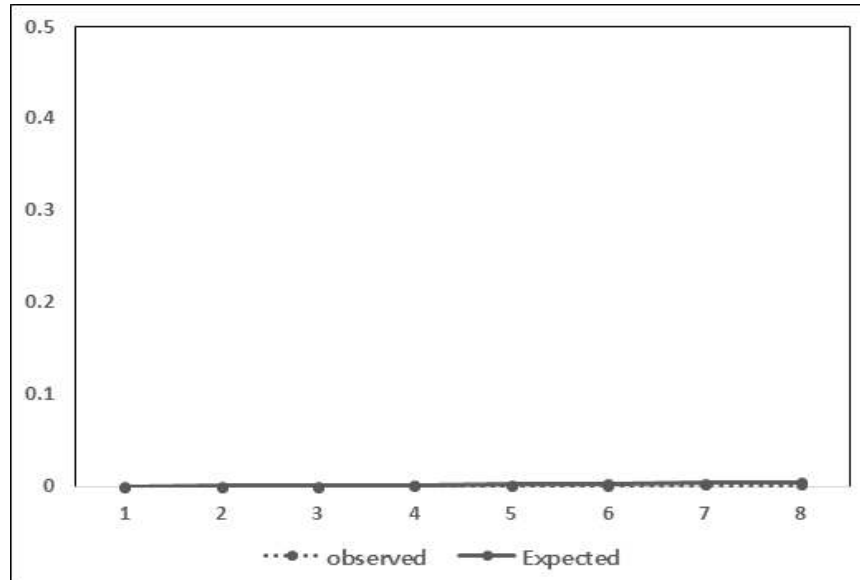


그림 3-11. 민감도 분석: 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 위암 발생률

다. 전체 사망

1) 비위선종 대조군 vs. 위선종군

성향점수 매칭 이전 콕스비례위험모형을 활용하여 전체 사망을 추정한 결과는 <표 3-23, 표 3-24>과 같다. 대조군에 비해 중재군의 전체 사망 위험이 약 20% 낮은 것으로 나타나 통계적으로 유의미한 차이를 보였으며(HR=0.79, 95% CI: 0.77-0.82), 검진 여부로 층화한 결과 역시 중재군에서 전체 사망 위험이 더 낮은 것으로 나타났다. 검진군의 경우 대조군에 비해 중재군의 전체 사망 위험이 약 15% 낮았으며(HR=0.85, 95% CI: 0.81-0.89), 비검진군에서는 약 40% 전체 사망 위험이 감소하는 것으로 나타났다(HR=0.60, 95% CI: 0.57-0.63).

표 3-23. 전체 사망 발생: 매칭 전

구분	대상자수	사망자수	(%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	44,405	3,717	(8.4)	1.00	0.79 (0.77, 0.82)	<.0001
대조군	527,945	54,805	(10.4)	1.22	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 3-24. 검진여부에 따른 전체 사망 발생: 매칭 전

검진 여부	구분	대상자수	사망자 수	(%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	25,063	1,830	7.3	0.88	0.85 (0.81, 0.89)	<.0001
	대조군	390,797	33,509	8.6	1.00	(ref)	
비검진군	중재군	19,342	1,887	9.76	1.22	0.60 (0.57, 0.63)	<.0001
	대조군	137,148	21,296	15.53	1.85	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

성향점수 매칭 이후 콕스비례위험모형을 활용하여 전체 사망 위험을 추정한 결과는 <표 3-25, 표 3-26>과 같다. 매칭 전 대상자에 대한 분석결과와 마찬가지로 대조군에 비해 중재군에서 사망 발생 위험(HR=0.93, 95% CI: 0.89-0.97)이 유의하게 낮았다. 검진 여부로 층화했을 경우 검진군에서 중재군과 대조군간 전체 사망 발생 위험은 유의미한 차이를 보이지 않았으며(HR=0.94, 95% CI: 0.88-1.00), 비검진군에서는 대조군에 비해 중재군의 전체 사망 위험이 약 8% 유의하게 낮게 나타났다(HR=0.92, 95% CI: 0.86-0.98).

표 3-25. 전체 사망 발생: 매칭 후

구분	전체	사망자수	(%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	39,826	3,442	(8.64)	1.00	0.93 (0.89, 0.97)	0.0014
대조군	39,826	3,827	(9.61)	1.22	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 3-26. 검진여부에 따른 전체 사망 발생: 매칭 후

검진 여부	구분	대상자수	사망자 수 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	23,330	1,745 (7.48)	0.84	0.94 (0.88, 1.00)	0.0619
	대조군	23,330	1,917 (8.22)	0.96	(ref)	
비검진군	중재군	16,496	1,697 (10.29)	1.12	0.92 (0.86, 0.98)	0.008
	대조군	16,496	1,910 (11.58)	1.40	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

성향점수 매칭 이전·이후의 카플란-마이어 생존곡선은 아래의 그림과 같다.

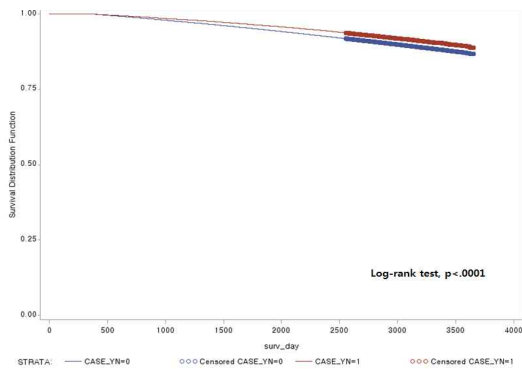


그림 3-12. 전체 사망(매칭전)

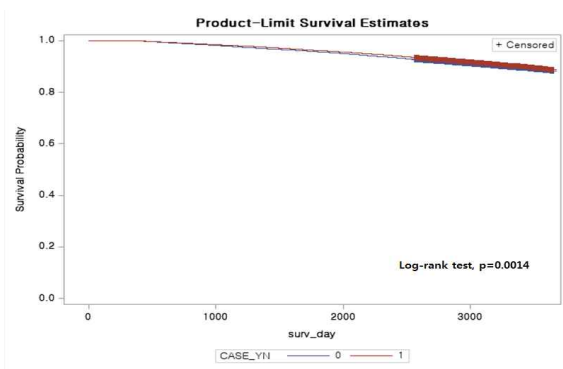


그림 3-13. 전체 사망(매칭 후)

2) 일반인구 대조군 vs. 위선중군

통계청의 성별·연령별(5세단위) 전체 사망률 자료를 기반으로 산출한 일반인구 대조군의 기대 전체 사망과 위선중 중재군(44,405명)의 전체 사망을 비교한 결과 일반인구 집단에 비해 중재군의 전체 사망률이 유의하게 더 낮은 것으로 나타났다(SMR=0.50, 95% CI: 0.48-0.52)(표 3-27). 입적일 시점의 연령을 기준으로 일반인구 대조군의 누적 사망률을 산출하여 중재군과 비교한 결과 역시 일반인구 대조군에 비해 중재군에서 전체 사망률이 낮은 것으로 나타났다(그림 3-14).

표 3-27. 전체 표준화발생률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SIR (95% CI)
44,405	3,717	7,441.9	0.50 (0.48, 0.52)

SIR, Standardized incidence ratio; CI, confidence interval

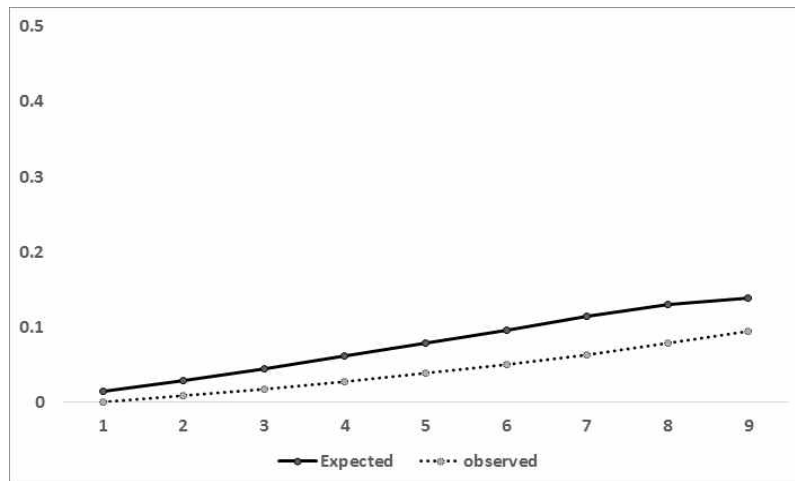


그림 3-14. 일반인구 대조군 및 중재군의 누적 전체 사망 발생률

이와 같은 경향은 자료 오류에 해당하는 대상자만 제외한 중재군(57,684명)과 일반인구 대조군을 비교한 민감도 분석에서도 동일하게 유지되었다(표 3-28, 그림 3-11).

표 3-28. 민감도분석: 전체 표준화사망률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SIR (95% CI)
57,684	5,995	10,453.9	0.57 (0.56, 0.59)

SIR, Standardized incidence ratio; CI, confidence interval

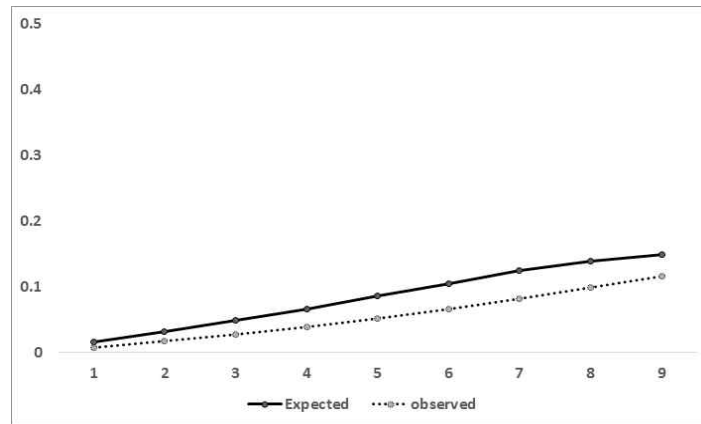


그림 3-15. 민감도 분석: 일반인구 대조군 및 중재군의
누적 전체 사망 발생률

IV

내시경 절제술의 효과성 -단일기관 자료 분석연구

1. 위선종 진단 코드 타당성 검증

1.1. 자료원 및 연구대상자

보건의료 빅데이터 분석에 앞서 국제질병분류(international classification of disease, ICD-10) 코드로 위선종의 진단 정확도를 확인하고 빅데이터 분석연구의 연구 대상자 정의에 대한 타당성을 검증하였다. 이를 위해 서울성모병원 환자자료의 진단, 처방, 검사결과, 검진 정보 등을 비식별화하여 구축한 임상데이터자료원(clinical data warehouse, CDW)을 활용하였다.

2009년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 서울성모병원에서 위선종으로 내시경 절제술을 시행받은 환자들을 위선종 제거군으로, 같은 기간 동안 위선종 이외의 위 질환으로 내시경 절제술을 시행받은 환자들을 대조군으로 하였다.

1.2. 결과지표 및 주요공변량 정의

위선종군은 위선종 코드(D131, D002, D371)가 있으면서 6개월 전후로 내시경 절제술 코드(Q7651, Q7652, QZ822)가 있으며, 수술 후 1년 이내에 위암 코드가 없는 환자로 정의하였다.

음성 대조군으로 위선종 코드없이 내시경 절제술을 시행받은 환자들을 선정하였다. 이에 해당하는 질병명은 위궤양(K25), 상세불명 부위의 소화성궤양(K27), 위염 및 십이지장염(K29), 기능성 소화불량(K30), 위 및 십이지장의 기타 질환(K31)이 해당되었다.

1.3. 통계분석

병원 자료 검토 후 각 증례의 선종 여부를 확인하였다. 이후 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 및 음성예측도(negative predictive value, NPV)를 산출하였다.

1.4. 연구결과

총 3,149명의 환자가 위선종으로 내시경 절제술을 시행받은 것으로 확인되었다. 이 중 시술 1년 전·후 위암으로 진단된 환자(n=768), 위암 과거력이 있는 환자(n=136), 시술 전·후 6개월이 초과되어 위선종을 진단받은 환자(n=43)를 제외하여 총 2,296명의 위선종 환자군이 모집되었다. 대조군은 총 785명이 포함되었다.

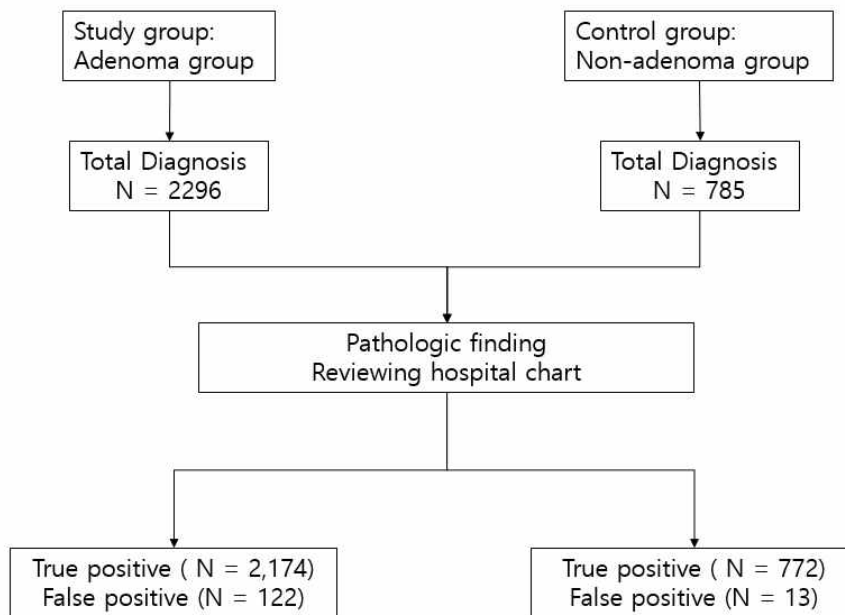


그림 4-1. 연구대상자 선정 흐름도

대상 환자들의 의무기록 자료를 검토한 결과, 위선종으로 시술을 시행하였지만 내시경 절제술 후 병리결과에서 위점막하종양(n=37)과 과형성용종이나 위저선용종과 같이 양성 종양으로 진단된 환자(n=85)를 제외하여 위선종 절제군 2,174명이 절제술 후 선종으로 확진되었다. 대조군에서는 772명이 선종이 아니었으며, 대조군에 속한 환자 중 13명은 절제술 후 병리결과에서 선종으로 확인되었다.

표 4-1. 상병코드 및 병리결과 간 진단명 일치 여부

		절제술 후 병리결과 (gold standard)	
		선종	선종아님
행정자료	선종군	2,174	122
	대조군	13	772

따라서 진단 정확도는 민감도와 특이도의 경우 각각 99.4%와 86.4%이었으며, 양성예측도와 음성예측도는 각각 94.7%와 98.3%였다.

표 4-2. 진단정확도 결과

진단정확도	결과
민감도(Sensitivity)	99.4%
특이도(Specificity)	86.4%
양성예측도(PPV)	94.7%
음성예측도(NPV)	98.3%

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

2. 위선종절제술 효과성 분석

2.1. 연구대상자

서울성모병원에서 1999년 1월부터 2017년 12월까지 위 신생물로 내시경 절제술을 받은 환자들을 후향적으로 분석하였다. 위 신생물의 조직학적 기준은 비엔나 분류와 함께 범주 3, 4, 5로 정의하였다⁴²⁾. 환자군은 두 군으로 분류하였으며 분류 기준은 다음과 같다. 저등급의 선종 환자(비엔나 분류의 범주 3)는 선종군에 포함하였고, 고등급의 선종 환자(비엔나 분류의 범주 4), 침습적 신생물 환자(비엔나 분류의 범주 5)는 조기위암군으로 구분하였다. 조기위암과 동시성 선종 환자는 조기위암 군에 포함시켰다. 환자의 특성, 조직결과, 치료 방법 및 결과, 헬리코박터 감염상태, 내시경적 위 점막의 위축 정도 및 이시성 재발 등은 서울성모병원 임상데이터 자료원을 통해 수집하였다.

2.2. 결과지표 및 주요공변량 정의

가. 내시경 절제술과 추적검사

위 신생물 절제술에는 내시경 점막절제술(endoscopic mucosal resection) 또는 내

42) Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 2000;47:251-5

시경 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection)을 사용하였다. 모든 내시경 절제술은 경력 5년 이상의 전문 내시경 의사가 시술하였다.

위 신생물 내시경 절제술 후 모든 환자는 2, 6, 12개월 이후 매년 내시경 검사를 포함한 추적 검사를 받았다. 추적 내시경 검사에서 의심되는 모든 점막 병변은 생검 후 조직학적으로 평가되었다. 이시성 위 신생물 재발은 내시경 절제술 후 최소 1년 후에 발병하는 새로운 종양 병변으로 정의하였다.

나. 위점막 위축과 헬리코박터 감염 평가

위점막 위축의 정도는 Kimura-Takemoto 분류 기반으로 폐쇄형(closed type)과 개방형(open type)으로 분류되었다⁴³⁾. 헬리코박터 감염은 위 신생물 내시경 절제 당시 조직에서 Warthin-Starry silver 염색이나 신속 요소검사(rapid urease test, CLO® 테스트; Ballard Medical Products, Draper, UT, USA)를 시행하였고, 둘 중 하나라도 양성인 경우로 진단하였다. 1차 박멸 요법은 양성자 펌프 억제제(란소프라졸 30mg 또는 라베프라졸 20mg), 아목시실린 1g, 클라리트로마이신 500mg으로 모두 1일 2회 7일 동안 투여하였다. 1차 박멸에 실패하면 14일간 2차 요법을 시행했는데, 이는 양성자 펌프 억제제 1일 2회, 메트로니다졸 250mg 1일 3회, 테트라시클린 500mg, 비스무트 240mg 4회 등 4가지 약물로 처방하였다. 제균 치료 후 13C-요소호기검사(Helifinder®; Medichems, Seoul, Seoul, Korea)로 헬리코박터 제균을 확인하였다.

다. 평가변수

일차 결과지표는 내시경 절제술 후 위암 발생 여부이며, 추적관찰 기간은 초기 내시경 절제술부터 마지막 내시경 검사까지의 주기로 계산했다.

2.3. 통계분석

연속 데이터는 평균 $\pm$ 표준 편차 또는 중위수(사분위간 범위)로 표시되고 범주형 데이터는 양과 비율로 표시하였다. 선종 제거군과 조기위암 제거군 사이에 환자 특성과 이시성 병변 재발의 비교는 연속형 데이터에서 독립 t-검정(independent t test) 또는 범주형 데이터에서는 맨-휘트니 U-검정(Mann-Whitney U-test)을 사용하였다. 내시경 절제술 후 위암 누적 발생률을 카플란-마이어 방식으로 분석하고, 로그 순위 검사

43) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy. 1969;3:87-97.

(log-rank test)를 통해 두 군의 차이를 비교했다. 콕스비례위험모형은 위 신생물의 조직학적 발견과 이시성 종양 발생 사이의 독립적인 연관성을 분석하기 위해 사용되었다. 다변량 분석을 위한 공변량으로 연령, 성별, 병변다발성, 위점막 위축 정도, 헬리코박터 감염 유무 등이 선택되었다. 통계 분석은 SAS 버전 9.3(SAS Institute, Cary, NC, USA)을 사용하여 수행되었으며 $p < .05$ 일 경우 통계적 유의성이 있다고 하였다.

2.4. 연구결과

총 3,007명의 환자가 위선종과 위암으로 내시경 절제술을 시행받았다. 이 중, 위 수술을 이전에 받은 환자(n=29), 1년 미만의 추적 관찰기간(n=819), 내시경 시술 후 추가 위 절제술을 받은 환자(n=142), 내시경 절제술 1년 전·후로 다른 장기에 암이 발견된 환자(n=243), 위종양 관련 유전 질환(n=1), 이전에 타병원에서 내시경 절제술 받은 환자(n=15)를 제외하였다. 최종적으로 1,758명의 환자가 분석에 포함되었으며, 이 중 조기위암 환자는 1,075명(61.1%), 선종 환자는 683명(38.9%)이었다. 조기위암으로 분류된 환자들 중 고도 이형성은 237명(13.5%)이었고 위선암은 838명(47.7%)이었다.

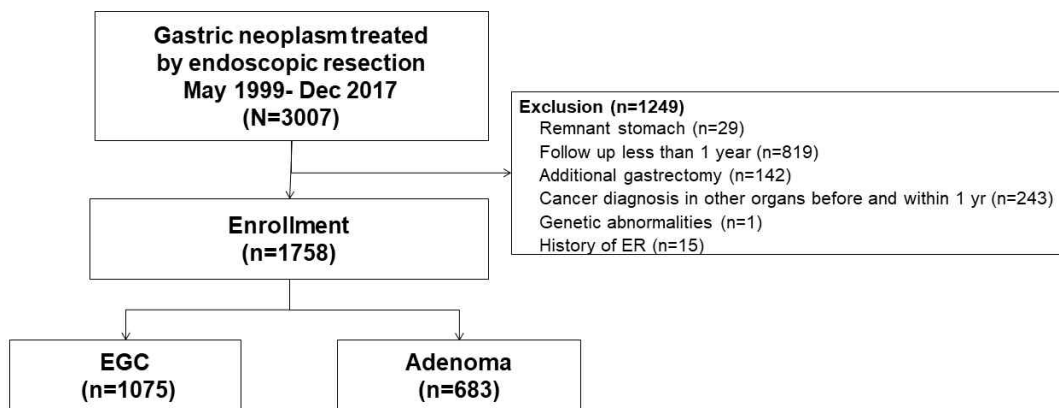


Figure 1. Flowchart of the study, EGC, early gastric cancer

그림 4-2. 연구대상자 선정 흐름도

연구에 포함된 환자 중 1,229명은 남성(69.9%), 529명은 여성(30.1%)이었고, 평균연령은 63.7세(± 9.3 세)였다. 환자들은 내시경 절제술 후 중앙값 48개월(range 12-225개월) 동안 내시경으로 추적 검사를 받았다. 연구 대상자의 기본 특성은 <표 4-3>과 같다.

표 4-3. 연구 대상자 기저특성

	EGC (n=1,075)	Adenoma (n=683)	P-value
Age (year)	64.1 ± 9.4	63 ± 9.1	0.311
Sex, male	795 (77.0%)	434 (63.5%)	<0.001
Tumor size, mm, mean sd	19.6 ± 14.2	13.7 ± 11.8	<0.001
Location, no.(%)			0.229
Upper	75 (7.0%)	45 (6.6%)	
Middle	75 (7.0%)	63 (9.2%)	
Lower	925 (86.0%)	575 (84.2%)	
Synchronous neoplasia			0.023
Single	936 (87.1%)	619 (90.6%)	
Multiple	139 (12.9%)	64 (9.4%)	
Treatment			<0.001
EMR	61 (5.7%)	185 (27.1%)	
ESD	1014 (94.3%)	498 (72.9%)	
Resection result			0.136
En bloc	1066 (99.2%)	672 (98.4%)	
Piecemeal	9 (0.8%)	11 (1.6%)	
Margin involvement, no. (%)			0.447
Negative	1054 (98.0%)	673 (87.0%)	
Positive	21 (2.0%)	10 (1.5%)	
Endoscopic atrophy			0.286
Close type	368 (34.2%)	217 (31.8%)	
Open type	707 (65.8%)	466 (68.2%)	
Helicobacter pylori			<0.001
Negative	504 (46.9%)	308 (45.1%)	
Eradicated	358 (33.3%)	188 (27.5%)	
Persistence	105 (9.8%)	72 (10.5%)	
Uninvestigated	108 (10.0%)	115 (16.8%)	
Follow-up after ER (months, median and range)	50 (12-185)	57 (12-225)	<0.001

ER, endoscopic resection; EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection

위암군과 선종군의 남성 비율은 각각 77.0%와 63.5%로 위암군에서 남성의 비율이 높

았으며($p < 0.01$), 내시경 점막하 박리술로 치료받은 환자도 각각 1,014명(94.3%)과 498명(72.9%)으로 위암군에서 내시경 점막하 박리술로 치료받은 환자의 비율이 더 높았다($p < 0.01$). 위암군과 선종군의 환자들은 각각 50개월(range 12-185)과 57개월(range 12-225) 동안 추적 검사를 받았다($p < 0.01$). 두 군 간에 나이, 위 내부의 병변 위치, 다발성 병변, 일괄 절제율, 병변 절제면에서 종양 노출 및 내시경적 위축성 위염의 분류 비율은 유의한 차이가 없었다.

내시경 절제술 후 추적관찰 기간 동안 위암은 위암군과 선종군 각각 81명(7.5%)과 37명(5.4%)에서 발생하였다. 선종 재발은 위암군과 선종군 각각 106명(7.3%)과 97명(11.0%)에서 발생하였다.

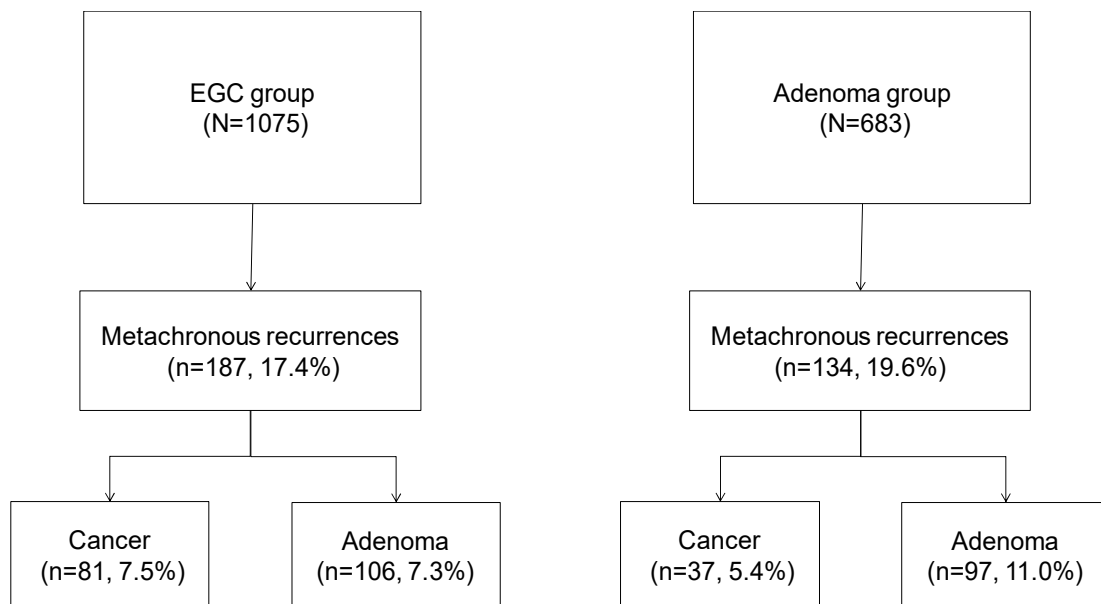


그림 4-3. 위암군과 선종군 간 위암 발생 및 선종 재발

위선종군 대비 위암군의 내시경 절제술 이후 위암 발생 위험은 34% 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았으며(HR=1.34, 95% CI: 0.87-2.12), 생존 분석 결과 역시 두 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다($p=0.43$).

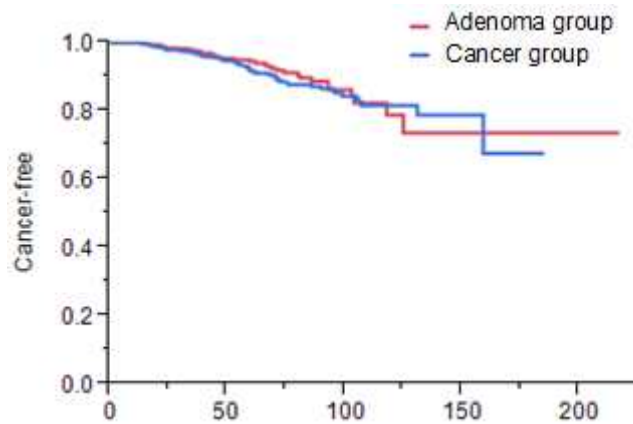


그림 4-4. 위선종군 vs. 위암군 위암 발생

내시경 절제술 이후 위암 발생과 관련된 요인들에 대한 콕스비례위험모형 분석 결과는 <표 4-4>와 같다.

표 4-4. 내시경 절제술 이후 위암발생 위험요인

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
EGC vs. Adenoma	1.17	0.80-1.74	0.429	1.34	0.87-2.12	0.183
Age (≥ 60 vs. < 60)	1.67	1.12-2.57	0.012	1.77	1.14-2.83	0.010
Sex (Male vs. Female)	1.07	0.73-1.63	0.725	1.01	0.67-1.57	0.957
Atrophic gastritis (Open vs. closed type)	1.32	0.90-1.98	0.158	1.19	0.79-1.81	0.416
H. pylori (eradicated vs. negative)	1.30	0.85-1.97	0.219	1.38	0.91-2.10	0.131
H. pylori (persistent vs. negative)	1.48	0.82-2.52	0.182	1.62	0.90-2.76	0.105
Synchronous neoplasm (presence vs. none)	2.48	1.62-3.70	< 0.001	2.31	1.47-3.54	< 0.001
Size (1.5 cm vs. ≥ 1.5 cm)	1.05	0.73-1.52	0.798	1.09	0.74-1.63	0.657

다변량 분석 결과, 연령과 다발성 위종양 유무가 위암 발생에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 특히 다발성 위종양이 있는 환자의 경우 없는 환자에 비해 위암 발생 위험이 2배 이상 높아지는 것으로 나타났다(HR=2.31, 95% CI: 1.47-3.54).



고찰 및 결론

1. 연구결과 요약

본 연구는 위암의 전구병변으로 알려져 있는 위선종을 내시경적 절제술로 제거하는 치료 방법의 효과를 확인하기 위해 보건 의료 분야 빅데이터 분석 연구를 수행하였다. 국민 건강보험공단 건강보험 청구자료 맞춤형 자료를 통해 2011년 1월 1일~2013년 12월 31일 사이에 위선종을 진단 받고 6개월 이내에 내시경 절제술을 시행받은 40세 이상 환자를 중재군(위선종군)으로 정의하였다. 대조군은 2011년 1월 1일~2013년 12월 31일 사이에 국가검진 또는 민간에서 상부위장관내시경을 받은 40세 이상 대상 중 중재군과 성별, 연령 및 입적연도를 매칭한 대상자(대조군1, 비위선종(non-adenoma) 대조군)와 일반인구(대조군2)로 정의하였다. 연구 대상 중 입적일 이전 2년 이내에 위선종으로 내시경 절제술을 받은 경우, 위궤양 등의 위수술을 받은 경우 및 암(ICD-10 C code) 발생 내역이 있는 경우는 제외하였다. 또한 위선종 및 위암의 발생 기간 등 임상적 특성과 최소 추적관찰 기간을 고려하여 입적일 이후 1년 이내에 관심 결과지표(위암 발생, 사망)가 발생한 환자의 경우 제외하였으며 입적일 이후 1년 이내에 위선종을 진단받은 대조군을 추가 제외하였다.

위선종 내시경절제술의 효과를 확인하기 위해 위암 발생, 위암 사망 및 전체 사망을 결과지표로 포함하였으며 결과지표에 영향을 줄 수 있는 공변량으로 성, 연령, 흡연, 음주 등의 일반적 특성과 헬리코박터 치료여부, 아스피린, 스타틴 등 약물복용력, 동반질환 여부 등의 임상적 특성을 고려하였다. 위선종군과 건강보험 청구자료를 통해 정의한 상부위장관내시경을 받았으나 위선종 또는 위암이 없는 대조군 간 결과지표 발생률을 비교하기 위해 콕스비례위험모형을 통한 위험비를 추정하고 생존분석을 수행하였다. 기본 분석 시 사망 여부는 건강보험공단의 자격자료를 바탕으로 정의하였으며 위암 발생 여부는 암등록통계자료를 기준으로 정의하였다. 이 때 자료원의 타당성을 확인하기 위해 건강보

험 청구자료와 암등록자료를 모두 포함하여 위암 발생 여부를 확인하고 이에 대한 민감도 분석을 수행하였다.

일반인구 대조군과는 통계청 사망률 및 위암 발생률 자료를 이용하여 성-연령 표준화 사망률 및 성-연령 표준화 위암발생률을 산출하였다. 일반인구의 경우 대상자 제외 기준이나 공변량을 적용할 수 없으므로 자료추출 시 오류인 경우를 제외한 나머지 대상자 제외 기준을 적용하기 이전의 위선종군과 일반인구 간의 비교분석을 민감도 분석으로 추가 수행하였다.

건강보험 청구자료를 통해 추출된 분석 대상자는 총 634,533명(중재군 57,685명, 대조군 576,848명)이었으며, 제외 기준을 적용한 후 최종 분석 대상자는 위선종 중재군 44,405명, 대조군 527,945명이었다. 성향점수 매칭 이후 군 간 대상자수는 39,826명이었으며, 이 중 국가검진을 받은 검진군은 23,330명, 비검진군은 16,496명이었다. 성향점수 매칭 이후 기저특성의 분포를 검진 여부에 따라 층화하여 비교하였으며 검진군 내 중재군의 평균 연령은 63세(std 9.9), 대조군은 62.9세(std 9.9)로 유의하였으나 비검진군 내 중재군과 대조군의 평균 연령은 각각 63.9세(std 10.1), 62.6세(std 10.5)로 유의한 차이를 보였다. 성별 분포의 경우 대조군에 비해 중재군에서 남성의 비율이 높았으며 소화성 궤양 여부는 매칭 이후에 대조군에서 다소 높게 나타났다.

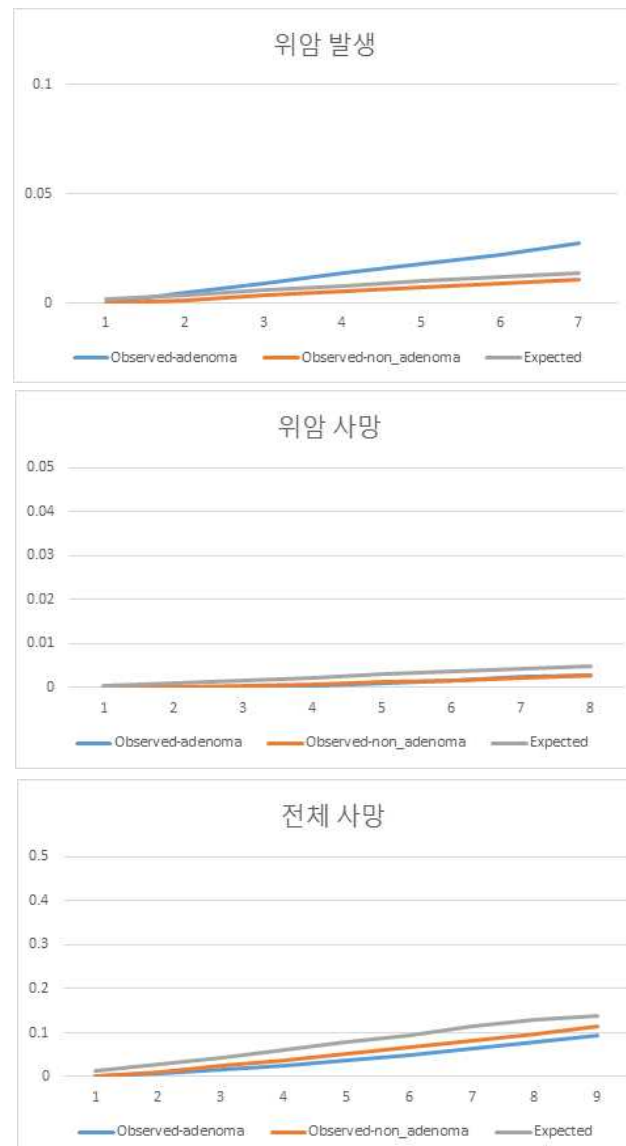
콕스비례위험모형을 통해 위암 발생 위험을 분석한 결과 성향점수 매칭 후 비위선종 대조군과 비교하여 위선종 중재군에서 위암 발생 위험이 유의하게 높은 것으로 나타났다(HR=2.84, 95% CI: 2.51-3.21). 이는 검진 여부로 층화한 결과 및 추적관찰 상부위장 관내시경 시행 빈도로 층화한 결과에서도 동일하게 나타났다. 일반인구 대조군과 비교한 성-연령 표준화 위암 발생률에서도 중재군의 위암 발생 위험은 유의하게 높은 것으로 나타났다(SIR=1.98, 95% CI: 1.84-2.13).

위암 사망은 위암 환자에서 발생한 사망으로 정의하였으며 성향점수 매칭 후 위암 사망은 대조군에 비해 중재군에서 유의하게 높게 나타났다(HR=1.66, 95% CI: 1.19-2.31). 검진 여부로 층화 시 검진군에서는 군 간 유의한 차이를 보이지 않았으며(HR=1.20, 95% CI: 0.77-1.88), 비검진군에서는 대조군에 비해 중재군의 위암 사망 위험이 약 2.4배 높은 것으로 나타났다(HR=2.44, 95% CI: 1.46-4.07). 반면 일반인구 대조군과 비교한 표준화 사망률의 경우 위선종 중재군의 위암 사망률은 대조군 대비 약 50% 낮은 것으로 나타났으며(SMR=0.50, 95% CI: 0.40-0.62) 제외 기준을 적용하지 않은 중재군에서도 같은 경향을 보였다.

전체 사망 발생을 분석한 결과 성향점수 매칭 이후 비위선종 대조군과 비교하여 중재

군에서의 사망 발생이 유의하게 낮은 것으로 나타났다(HR=0.93, 95% CI: 0.89-0.97).
 검진 여부로 층화하여 분석한 결과 검진군 내 중재군의 사망 발생 위험은 6% 낮았으나
 통계적으로 유의하지 않았으며(HR=0.94, 95% CI: 0.88-1.00), 비검진군 내 중재군의
 사망 발생 위험은 대조군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 위선종 중재군의 사망발생과
 일반인구 대조군에서 산출한 기대 사망 발생을 비교한 성-연령 표준화 사망률의 경우 위
 선종군의 사망발생률이 일반인구 대비 50% 낮은 것으로 나타났으며(SMR=0.50, 95%
 CI: 0.48-0.52), 대상자 제외 기준을 적용하지 않은 경우에도 유사한 결과를 보였다.

위선종 중재군(선정/제외 기준 적용 후)과 비위선종 대조군 및 일반인구 대조군 간 위
 암 발생, 위암 사망, 전체 사망에 대한 누적 발생 그래프는 다음과 같다.



빅데이터 분석과 별개로 서울성모병원 임상데이터자료를 활용하여 위선종 내시경절제술을 받은 중재군에 대해 타당성을 확인하였다. 빅데이터 분석 연구와 동일한 기준으로 대상자를 정의한 후 환자의무기록을 통한 병리결과와 대조하여 진단정확도를 산출하였다. 분석결과 위선종 상병코드 및 내시경절제술 진단코드를 통한 대상자 분류의 정확도는 약 95%로 이상인 것으로 나타났다.

2. 연구의 의의 및 제한점

본 연구는 국내 공공자료를 이용하여 위선종을 내시경적 절제술을 통해 제거하는 치료법의 효과를 확인하였다. 위선종은 위내시경을 통해 진단되며 이후 내시경 절제술로 제거하게 된다. 이 때 위선종을 진단받았으나 내시경 절제술을 시행하지 않은 환자는 대부분 고령이거나 출혈의 위험이 있는 등 위선종 내시경절제술을 받은 환자군과 확연히 다른 특성을 갖는다. 이에 위선종을 내시경절제술로 제거한 군과 제거하지 않은 군 간의 비교분석은 부적절하다는 임상전문가의 의견에 따라 대장용종 선행 연구 등의 연구설계를 바탕으로 위선종이 없는 군과 일반인구를 대조군으로 설정하여 분석을 수행하였다. 이 때 위선종이 없는 군의 경우 중재군 선정 기간과 동일한 기간에 상부위장관내시경을 받은 대상으로 제한하여 건강 관련 특성, 건강 행동 등의 동질성을 확보하고자 하였다.

연구결과 위암 발생의 경우 중재군에서 발생률이 유의하게 높았으며 이는 위선종을 제거한 이후에도 위선종이 발생한 군은 위암 발생의 고위험군임을 의미한다. 대장 용종과 마찬가지로 위선종 역시 위점막의 손상에 의해 발생된다고 여겨지며 위선종을 제거한 환자의 경우 남은 점막도 손상되었을 가능성이 있어 위암 발생의 위험이 높을 수 있다. 이는 표본코호트를 활용한 예비연구와 서울성모병원 환자자료를 통해 위내시경 절제술을 받은 조기위암군과 위선종군의 위암 발생률을 비교한 연구결과와도 유사하다. 위암 사망의 경우 비위선종 대조군에 비해서는 전반적으로 유의하게 높게 나타났으나 일반인구 대조군과 비교하여 약 50% 낮은 것으로 나타났다. 이는 위암 발생 및 사망에 대해 비교적 저위험군에 해당하는 비위선종 대조군에 비해서는 발생률이 높으나 일반인구 대조군에 비해서는 발생률이 낮음을 보여주는 것으로 대장 용종에 대한 선행 연구와도 유사한 결과를 나타내고 있다. 반면 전체 사망 발생위험의 경우 비위선종 대조군과 비교하여 중재군에서 전반적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였으며, 일반인구 대비 사망률 역시 약 50% 낮게 나타났다.

본 연구는 위선종 내시경절제술이 위암 발생 및 사망에 미치는 효과를 확인한 최초의 연구이며 위선종 내시경절제술을 받은 군에서 위암 발생은 높으나 사망의 위험은 낮추는 것을 확인할 수 있었다. 특히 보건의로 빅데이터를 통해 실제 임상현장에서의 결과를 확인할 수 있었으며 건강보험 청구자료와 암등록통계자료 간 연계자료원을 구축하여 위암을 정의하고 요약병기 별 결과를 제시하고 있다. 또한 위선종을 제거한 이후에도 위암 발생 위험이 높은 것을 확인함으로써 해당 환자들에 대한 보다 철저한 추적관찰과 함께 추적 검사의 빈도 및 강도에 대한 임상가이드라인 개발의 필요성을 확인하였다.

본 연구 결과를 해석할 때 고려해야 할 한계점은 다음과 같다. 첫째, 위선종을 진단 받았으나 위선종 절제술을 받지 않은 군 간의 직접 비교가 불가능하였다. 둘째, 일반인구 대조군의 경우 대상자 제외 기준 적용 또는 잠재적 교란요인 통제가 불가능하다. 이는 일반인구 대조군을 사용하는 연구들이 갖는 일반적 제한점이나 본 연구의 경우 최소한의 제외 기준만을 적용한 중재군을 바탕으로 민감도 분석을 수행함으로써 결과의 타당성을 검증하였다. 셋째, 제거된 위선종의 조직검사 결과를 확인할 수는 없었다. 저도와 고도 선종은 Vienna classification 구분에 의해 각각 카테고리 III과 IV에 해당하며, 악성 위험도는 다르다. 하지만 이번 연구의 목적은 전암 병변 제거 후의 암 발생이므로 절제된 일차병변의 병리보다는 이후 추적 검사에 주안점을 두었다. 추가로, 위에서 제시한 단일기관 연구에서는 저도 선종 제거 후에도 고도 및 위암 제거 후에 발생하는 위암 위험도와 크게 다르지 않음을 제시하였다. 넷째, 위암 사망을 위암 환자 중 사망한 경우로 정의함으로써 위암 관련 사망이 과대추정되었을 우려가 있다. 이에 대해 원격전이 위암 환자에서 사망한 경우로 위암 사망을 정의하여 민감도 분석을 수행하였으나 암등록통계자료를 기준으로 최초 암이 원격전이로 진단되는 경우는 매우 낮기 때문에, 보다 정확한 사망원인 자료를 바탕으로 한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

Park DI, Rhee PL, Kim JE, Hyun JG, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Paik SW, Rhee JC, Choi KW, Oh YL; Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. *Endoscopy*. 2001;33(6):501-6.

Tomasulo J; Gastric polyps. Histological types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer* 1971;27:1346-1355.

Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, Rezai B, Mannello B, Ranaldi R; Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract* 1994;190:61-68.

Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, Valiante F; Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1288-96.

Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V, Minoli G, Zambelli A, Cannatelli G, Bodini P, Bertoli G, Negri R, Brunati S, et al.; Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. *Endoscopy*. 1993;25(4):265-8.

Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F; Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut*. 2003;52(8):1111-6.

Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy*. 2004;36(5):390-6.

de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-52.

Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(10):966-70.

Li D, Bautista MC, Jiang SF, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, Hung YY, Postlethwaite D, Ladabaum U. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1104-13.

Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0132699.

Kato M, Nishida T, Tsutsui S, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. *J Gastroenterol* 2011;46:325-331.

Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(1):74-94.

VII

부록

부록표 1. 제외시술 처치

시술명	처치코드
위절개술	Q2510
위폴립절제술	Q2521
위전절제술	QA536
복부접근-림프절 청소포함	Q2533
복부접근-청소미포함	Q2536
흉복부접근-청소포함	Q2534
흉복부접근-청소미포함	Q2537
천공 단순 봉합술	Q2540
미주신경절단술-고위선택적	Q2550
체간미주신경절단술	Q2551
위절제술 동시 실시	Q2552
비후성유문근절개술	Q2561
기타 유문성형술	Q2562
위장문합술-십이지장	Q2571
위장문합술-공장	Q2572
위장문합술-roux-ex-Y	Q2573
위아전절제술	Q0259
부분절제-청소포함	Q2594
부분절제-청소미포함	Q0251
원위부절제-청소포함	Q0252
원위부절제-청소미포함	Q0253
유문부보존-청소포함	Q0254
유문부보존-청소미포함	Q0255
설상절제-청소포함	Q0256
설상절제-청소미포함	Q0257
근위부절제-청소포함	Q0258
근위부절제-청소미포함	Q2598
식도공장문합술	Q2601

부록표 2. 건강보험 청구자료 및 암등록통계자료를 기준으로 위암 정의 시 결과

1. 위암 발생

1) 비위선종 대조군 vs. 위선종군

표 7-1. 위암 발생: 매칭 후

구분	전체	위암 발생 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	39,826	1,203 (3.02)	0.43	3.26 (2.91, 3.66)	<.0001
대조군	39,826	386 (0.97)	0.14	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 7-2. 검진여부에 따른 위암 발생 : 매칭 후

구분	구분	전체	위암 발생 (%)	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	23,330	676 (2.9)	3.00 (2.58, 3.48)	<.0001
	대조군	23,330	236 (1.01)	(ref)	
비검진군	중재군	16,496	527 (3.19)	3.68 (3.07, 4.41)	<.0001
	대조군	16,496	150 (0.91)	(ref)	

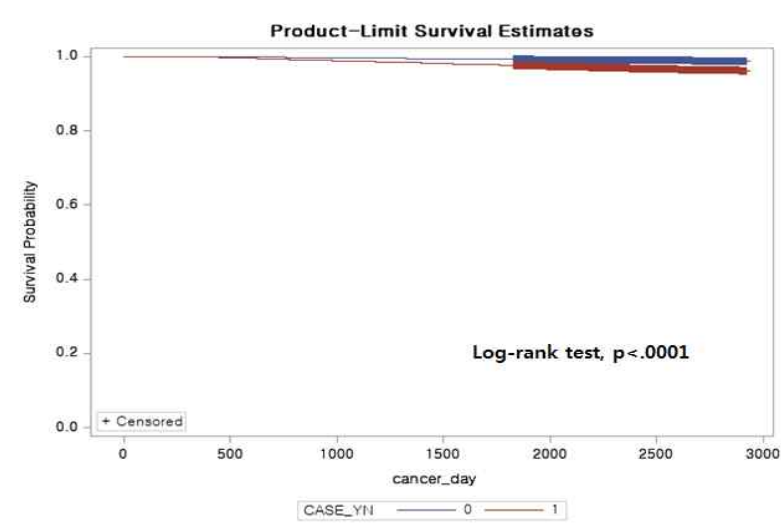


그림 7-1. 위암발생 - 카플란-마이어 생존곡선(매칭후)

2) 일반인구 대조군 vs. 위선종군

표 7-3. 표준화 위암 발생률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SIR (95% CI)
44,405	1,314	523.4	2.51 (2.36, 2.67)

SIR, Standardized incidence ratio; CI, confidence interval

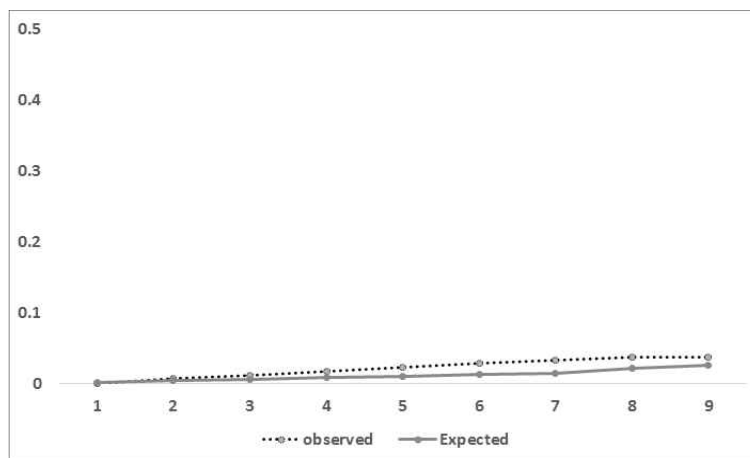


그림 7-2. 중재군과 일반인구집단의 누적위암발생률

2. 위암 사망

1) 비위선종 대조군 vs. 위선종군

표 7-4. 위암사망 발생: 매칭 후

구분	전체	위암 사망 (%)	발생/100PY	HR (95% CI)	P-value
중재군	39,826	123 (0.31)	0.04	1.87 (1.39, 2.51)	<.0001
대조군	39,826	69 (0.17)	0.02	(ref)	

PY, Person-year; HR, Hazard-ratio

표 7-5. 검진여부에 따른 위암사망 발생 : 매칭 후

구분	구분	전체	위암사망 (%)	HR (95% CI)	P-value
검진군	중재군	23,330	57 (0.24)	1.43 (0.96, 2.13)	0.0807
	대조군	23,330	42 (0.18)	(ref)	
비검진군	중재군	16,496	66 (0.4)	2.57 (1.64, 4.03)	<.0001
	대조군	16,496	27 (0.16)	(ref)	

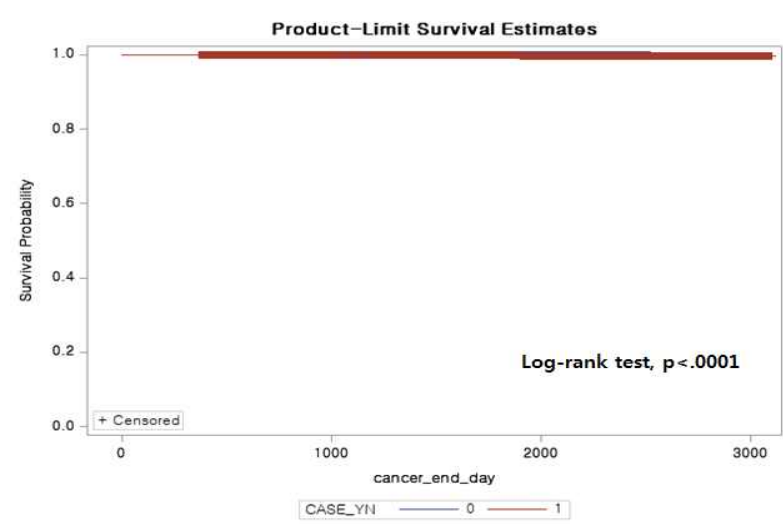


그림 7-3. 위암사망 - 카플란-마이어 생존곡선(매칭후)

2) 일반인구 대조군 vs. 위선종군

표 7-6. 위암 표준화 사망률

연구대상자(중재군)		일반인구집단	
전체대상자	관찰빈도(Observed)	기대빈도(Expected)	SMR (95% CI)
44,405	132	181.7	0.73 (0.59, 0.88)

SMR, Standardized mortality ratio; CI, confidence interval

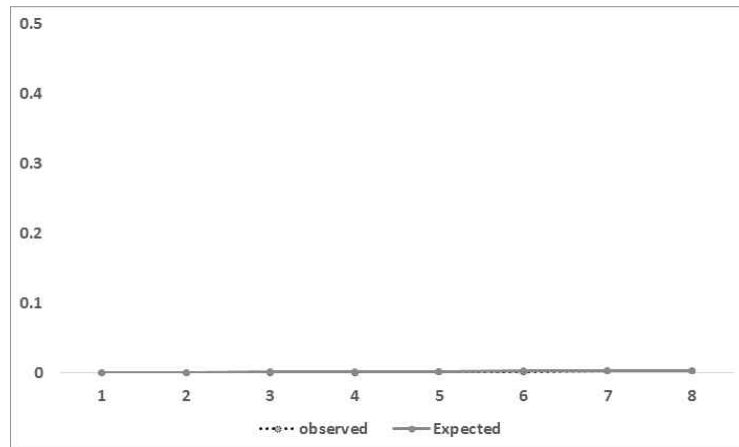


그림 7-4. 중재군과 일반인구집단의 누적위암사망발생률



발행일 2022. 5. 31

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-930-0