대한소화기학회지 2009;54:279-284
DOI: 10.4166/kjg.2009.54.5.279

□ REVIEW □

소화성궤양의 진단 가이드라인

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소, 중앙대학교 의과대학 내과학교실*, 연세대학교 의과대학 내과학교실†, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실‡, 인제대학교 의과대학 내과학교실§

김상균 · 김재규* · 신성관† · 김현수‡ · 설상영§ · 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 · 대한소화기학회

Guidelines of Diagnosis for Peptic Ulcer Disease

Sang Gyun Kim, M.D., **Jae Gyu Kim,** M.D.*, **Sung Kwan Shin,** M.D.†, **Hyun Soo Kim,** M.D.‡, **Sang Young Seol,** M.D.§, **Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research,** and **Korean Society of Gastroenterology**

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Yonsei University College of Medicine†, Seoul, Yonsei University Wonju College of Medicine‡, Wonju, Inje University College of Medicine§, Busan, Korea*

Peptic ulcer is one of the most prevalent diseases in gastrointestinal field. Recently, evolution was made for pathophysiology of peptic ulcer from “no acid, no ulcer” to *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The prevalence of peptic ulcer disease is estimated about 10% in Korea, and has declined due to *Helicobacter pylori* eradication therapy. Peptic ulcer has the cycle of exacerbation and improvement in the clinical course, and has not occasionally any clinical symptom. *Helicobacter pylori* eradication has made the marked reduction of relapse of peptic ulcer disease. Although nationwide endoscopic screening has enabled accurate diagnosis of peptic ulcer disease, general guideline for diagnosis of peptic ulcer has not made in Korea. Herein, we propose a guideline for the diagnosis of peptic ulcer according to domestic, international clinical studies, and experts opinions with level of evidence and grade of recommendation. **(Korean J Gastroenterol 2009;54:279-284)**

Key Words: Peptic ulcer; Guideline; Diagnosis

서 론

소화성궤양은 소화기계 질환 중에서 가장 흔하게 접하는 질환 중의 하나로 과거 “no acid, no ulcer”와 같은 원인 개념이 헬리코박터 및 비스테로이드소염제로 변화되고 있다. 우리나라에서의 유병률에 대한 정확한 통계 자료는 없으나 약 10% 내외로 추정하고 있으며 과거에 비해 헬리코박터 제균 치료가 활발하게 이루어지면서 발생률은 감소하고 있는 추세로 예측되고 있다. 임상적으로 소화성궤양은 관해와 악화를 반복하는 특징을 갖고 있으며 특별한 증상을 호소하지 않는 경우도 많다. 과거 헬리코박터가 발견되기 이전에는 유지요법을 하지 않았을 경우 재발이 흔히 관찰되었으나 헬리코박터 제균 치료가 이루어지면서 재발률은 급속하게 감소하고 있다.

최근 내시경 검사가 보편화되면서 소화성궤양의 진단은 과거에 비해 쉽게 이루어지고 있으나, 우리나라에서의 보편

연락처: 설상영, 614-735, 부산시 부산진구 개금2동 633-165
인제대학교 의과대학 부산백병원 내과
Tel: (051) 890-6158, Fax: (051) 890-0273
E-mail: seolsymd@hanmail.net

Correspondence to: Sang Young Seol, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 633-165, Gaegeum 2-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: +82-51-890-6158, Fax: +82-51-890-0273
E-mail: seolsymd@hanmail.net

적인 소화성궤양의 진단 가이드라인에 대해서는 아직까지 학회 차원에서 정립된 바가 없는 실정이다. 이에 실제로 진료 현장에서 소화성궤양을 진단하는 방향을 제시하고자 가이드라인을 제정하게 되었으며, 이를 위하여 국내외 연구 결과를 종합하였고 사안에 따라 근거 자료가 불충분한 경우 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 전문가들의 토론을 통해 권고안을 제시하였다. 이번 가이드라인의 증거 수준(level of evidence)과 권고 등급(grade of recommendation)은 2004년 발표된 The GRADE approach를 변형하여 사용하였다(Table 1, 2).[1]

본 론

1. 소화성궤양의 정의

소화성궤양은 위산과 펩신의 공격으로 위장관 점막의 결손이 발생하는 것으로 정의된다. 소화성궤양은 심한 역류식도염에 의한 식도 궤양, 메켈 게실 등과 같이 위장관 전체에서 발생할 수 있으나, 대개 임상에서는 위와 십이지장에서 발생하는 것을 의미한다. 조직학으로는 괴사된 점막의 결손이 점막하층 이하까지 발생하는 경우 궤양이라고 정의하며, 점막층만으로 결손이 국한된 경우는 미란이라고 정의한다. 미란은 복구 과정을 통해 쉽게 상피세포가 재생되면서 치유가 이루어지지만 궤양은 이와는 달리 상당히 복잡한 과정을 거쳐야 재생이 가능하며 공격 인자와 방어 인자의 균형이 중요하게 작용하므로 임상에서는 다른 의미를 가지며 치료 과정 및 예후가 다르기 때문에 구분이 중요하다. 그러나 내시경 또는 영상의학 검사에서 미란과 궤양을 100% 정확히 구분하기 어려우므로 실제 임상에서는 두 가지가 유사한 의미를 갖는다.

과거 소화성궤양은 “no acid, no ulcer”와 같은 문구로 병태생리가 정의되었다. 즉, 위산과 펩신의 공격인자가 방어인자보다 우월할 때 소화성궤양이 발생한다는 논리였으나, 이후 여러 연구를 통하여 최근에는 헬리코박터와 비스테로이드소염제가 소화성궤양의 중요한 원인 인자로 대두되었다.[2-6] 이외에도 소화성궤양의 원인으로는 졸링거-엘리슨 증후군과 같은 위산의 과분비 질환이 알려져 있으며, 결핵, 매독, 바이러스, 진균과 같은 감염 질환, 크론병 및 베체트병과 같은 염증 질환, 방사선 치료 후, 림프종 및 전이 악성 질환에서도 위장관 궤양이 발생할 수 있으나 이는 일반적인 소화성궤양과는 다른 원인으로 발생하며 치료 및 예후가 전혀 다르기 때문에 일반적인 소화성궤양과는 다른 질환군으로 분류되어 있다.

2. 소화성궤양의 진단 방법

1) 소화성궤양의 임상 양상

> 소화성궤양은 다양한 상부 위장관 증상을 나타내며 임상적으로 의심되는 경우 상부위장관 내시경 검사로 이를 확인하여야 한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

소화성궤양은 무증상인 경우에서 출혈, 천공과 같은 심각한 합병증에 이르기까지 다양한 증상을 나타낸다. 전형적인 증상은 상복부 불쾌감, 상복부 통증, 속쓰림, 더부룩함, 식욕

Table 1. Level of Evidence

1 높은 증거 수준	권고 사항을 강력히 지지하는 증거(level of evidence strongly in favor of recommendation)
2 중간 증거 수준	권고 사항을 지지하는 증거(level of evidence favors recommendation)
3 낮은 증거 수준	권고 사항에 대한 지지가 미약한 증거(level of evidence in favor of recommendation is equivocal)
4 매우 낮은 증거 수준	권고 사항을 지지하지 않는 증거(level of evidence does not favor recommendation)

Table 2. Grade of Recommendation

A 높은 권고 등급	다수의 출판된 무작위 배정 임상 연구 혹은 하나의 디자인이 좋은 메타 분석에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence for multiple published, well-controlled randomized trials or a well-designed systematic meta-analysis)
B 중간 권고 등급	적어도 하나의 출판된 무작위 배정 임상 연구 혹은 출판된 디자인이 좋은 코호트 혹은 환자-대조군 연구에 의해 강력히 지지되는 권고(strong evidence from at least one quality-published randomized controlled trial or evidence from published, well-designed, cohort or matched case-control studies)
C 낮은 권고 등급	임상 경험이나 무작위 배정이 되지 않은 연구에 기초한 전문가들의 합의된 의견(consensus of authoritative expert opinions based on clinical evidence or from well designed, but uncontrolled or non-randomized clinical trials)
D 매우 낮은 권고 등급	일부 전문가들에 의하여 지지되는 의견

부진 등으로 나타나며, 상부 위장관 출혈, 천공에 따른 심한 복통 및 발열, 반복적인 궤양에 따른 합병증인 위장관 출구 폐쇄 등의 증상이 나타날 수 있다. 그러나 증상 자체가 질환에 특징적이지 않고 질환의 심한 정도에 비례하지 않기 때문에 증상만으로 진단하는 것은 정확도가 매우 떨어진다. 따라서 임상적으로 소화성궤양이 의심되는 경우에는 상부 위장관 내시경으로 이를 확인하여야 한다.

2) 상부 위장관 내시경 및 상부 위장관 조영술

소화성궤양의 진단은 일차적으로 내시경 검사로 이루어지며 위장관 조영술을 보조적으로 이용할 수 있다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

위장관 조영술에서 소화성궤양이 발견된 경우 내시경 검사로 이를 확인하여야 한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

과거에는 바륨을 이용한 위장관 조영술을 이용하여 소화성궤양을 진단하였으나, 내시경 검사가 보편화된 이후에는 그 일차적인 역할이 매우 축소되었다. 위장관 조영술의 진단 민감도는 궤양의 크기와 깊이에 좌우되며 최소한 5 mm 이상의 크기에서 진단이 가능하다. 내시경 검사를 표준 검사로 선정하였을 때 위장관 조영술의 진단 정확도는 상당히 떨어지며, 궤양이 발견된 경우 악성과의 감별을 위한 조직 검사를 시행할 수 없기 때문에 현재 소화성궤양의 일차적인 진단 방법으로는 추천되지 않는다.[7,8] 그러나 소화성궤양의 합병증에 의한 협착 등으로 내시경 검사로 완전한 관찰이 어려운 경우 위장관 조영술이 도움이 될 수 있다.

위장관 조영술에서 소화성궤양은 위장관벽 바깥으로 돌출하는 형태의 궤양으로 나타나고, 궤양의 중심으로 향하면서 궤양의 변연까지 뻗는 부드럽고 대칭적인 함요 주름을 동반한다. 이러한 소견은 위 윤곽 내에서 불규칙한 바륨 집적으로 나타나며, 궤양 주위에 불규칙하고 결절형의 함요 주름을 동반하는 악성 궤양과의 감별점이 된다. 소화성궤양은 주위 염증과 부종에 따라 부종이 없거나, 경도의 부종인 경우 가는 방사선 투과성의 선(Hampton' line)을, 중등도의 부종인 경우 띠 모양의 저음영인 궤양 깃(ulcer collar)을, 심한 부종의 경우 궤양 둔덕(ulcer mound)을 형성하기도 한다. 그러나 3-5%에서는 악성 궤양과의 감별이 불가능하므로 궁극적으로는 내시경 검사를 통한 조직 검사를 시행하여야 한다.[9]

내시경 검사는 소화성궤양의 진단에 가장 표준적인 검사 방법으로 진단 정확도는 95% 이상이다. 검사 중 조직 진단을 병행할 수 있다는 장점이 있으며 소화성궤양의 중요한 원인인 헬리코박터 감염 여부를 동시에 알아볼 수 있다. 내시경에서 소화성궤양의 전형적인 모양은 대개 원형의 형태로 주위 점막과의 경계가 분명하며, 부드럽게 폭이 감소하며 궤양의 중앙부를 향하는 함요 주름을 동반한다. 자연 출혈은 잘 발생하지 않으나, 급성기인 경우에는 악성 궤양과 마찬가지로 출혈이 동반될 수 있다.

Table 3. Six Staging System of Peptic Ulcer

A1	Active and blurred edge
A2	Active and sharp edge
H1	Healing with regenerating epithelium
H2	Almost healed by regeneration
S1	Reddish scar
S2	White scar

내시경 검사에서 궤양이 발견된 경우 정상 부위를 포함하여 사진으로 기록을 남겨두는 것이 반드시 필요하다. 또한 궤양의 모습을 자세하고 정확하게 기술하여 기록으로 남겨두어야 향후 추적 관찰 시와 비교할 수 있다. 기록으로 남겨두어야 할 내용으로는 궤양의 위치, 방향, 개수, 크기, 형태, 주위 점막과의 경계, 함요 주름의 변화, 자연 출혈의 유무 등이 이에 포함되며 궤양의 형태는 대개 6개의 병기로 나누어 구분하여 기술한다(Table 3).[10]

3) 조직 진단

내시경에서 소화성궤양으로 진단된 경우 조직검사를 시행한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

악성이 의심되었으나 조직검사에서 양성으로 결과가 나온 경우 재생검 또는 추적 검사를 시행하여야 한다(증거 수준: 중간, 권고 등급: 중간).

내시경에서 궤양이 발견된 경우 악성과의 감별을 위해 조직검사를 시행한다. 조직검사는 궤양의 변연을 따라 시행하며 개수는 악성과의 감별을 위해 4개 이상을 추천하나, 크기가 작은 경우에는 3개 미만으로도 병변의 대부분을 채취할 수 있으므로 일률적으로 적용되지는 않는다.[11-13] 조직검사는 hematoxylin-eosin 염색을 통해 진단하며, 헬리코박터 감염 진단을 위해 이차적으로 Giemsa 염색 등을 시행할 수 있다.

내시경 소견에서 악성 궤양이 의심되었으나 조직검사에서 악성 세포가 발견되지 않는 경우 양성 위궤양인 경우와 악성임에도 불구하고 조직검사에서 적절한 검체가 채취되지 못한 경우로 나누어 볼 수 있다. 만약 육안으로 악성이 강력히 의심된다면 곧바로 다시 내시경을 시행하여 보다 많

은 수의 검체를 채취함으로써 진단율을 높을 수 있다. 반면 육안으로 악성과 양성을 정확히 감별하기 어려운 경우라면 약물 치료를 먼저 시행한 후 치유 여부를 추적 내시경을 통하여 확인해볼 수 있다. 그러나 이 경우에도 조기 위암의 생활사를 통해 궤양성 병변이 치유 병변으로 전환되는 가능성이 있으므로 추적 내시경을 통한 조직검사는 반드시 필요하다.[14]

4) 헬리코박터 감염 여부에 대한 진단

> 내시경에서 소화성궤양으로 진단된 경우 헬리코박터 감염 여부를 확인하기 위한 검사를 시행하여야 한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

소화성궤양으로 진단된 경우 헬리코박터 제균 치료가 재발을 줄일 수 있으므로 반드시 감염 여부를 확인하여야 한다. 헬리코박터 감염 여부를 확인하는 방법으로 임상에서 많이 사용되는 것은 침습적인 방법과 비침습적인 방법으로 나누어 볼 수 있다. 침습적인 방법에는 내시경을 통해 이루어지는 방법으로 조직검사로 진단하는 방법과 급속 요소분해효소 검사가 있으며, 비침습적인 방법으로는 혈청 검사, 요소분해효소 검사, 대변 항원 검사 등이 있다.

조직검사는 궤양 병변 또는 정상 점막을 채취하여 헬리코박터 감염 여부를 확인하는 것이다. 일차적으로 hematoxylin-eosin 염색을 통해 진단하며, 진단이 확실치 않은 경우 이차적으로 Giemsa 염색 등을 시행할 수 있다. 점막의 위축 및 장상피 화생이 진행된 경우 헬리코박터가 위 상체부로 이동하여 위음성의 가능성이 있으므로 전정부와 체부에서 동시에 조직을 채취하여 검사하는 것이 위음성의 가능성을 줄일 수 있다.[15,16]

급속 요소분해효소 검사는 헬리코박터에서 분비되는 요소분해효소를 이용하여 상업적 키트 내로 조직의 일부를 접종하였을 때 발생하는 암모니아에 의해 pH가 변화하여 발생하는 색깔의 변화를 관찰함으로써 감염 여부를 확인하는 검사이다. 진단 정확도는 90% 이상으로 알려져 있고, 특별한 장비가 필요하지 않으며 24시간 이내에 결과를 확인할 수 있으므로 쉽고 편하게 검사를 시행할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 점막 위축과 장상피 화생이 심한 부위에서 조직이 채취되는 경우 위음성의 가능성이 높으므로 육안으로 이와 같은 변화가 위 전체에서 관찰되는 경우 검사의 해석에 주의를 요할 수 있다.[15,16]

혈청 검사는 혈청에서 항헬리코박터 항체 유무를 검사하는 것이다. 검사의 민감도와 특이도는 각각 72.0-100%, 18.8-92.4%로 알려져 있어 아직까지 검사의 종류에 따라 차이가 많은 것이 현실이며, 이는 균주에 따른 차이, 검사자에 따른 차이, 검사 판정의 기준 및 검사 자체의 오류 등이 그 원인으로 지적되고 있다.[17-20] 또한 혈청 검사는 제균 치료 후에도 50% 이상에서 1년 이상 양성의 결과를 보이므로 과거의 감염과 현 감염의 구별이 불가능하며 제균 치료 후 판정 여부가 불가능하다는 단점이 있어 일차 진단 방법으로는 사용하지 않으며 주로 대량 검진 목적 등에 이용되고 있다.[21,22]

요소분해효소 검사는 헬리코박터가 요소를 암모니아로 분해하는 능력을 이용하여 ^{13}C-요소를 복용한 후 호기 중의 이산화탄소를 분석하는 방법이다. 민감도와 특이도는 95-100% 정도로 알려져 있어 헬리코박터 감염 여부를 진단하는 데 표준검사로 이용되고 있다. 그러나 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), H_2 수용체 길항제, 항생제 등을 복용하고 있는 동안에는 위음성의 가능성이 있으므로 이러한 약제를 복용하고 있거나 제균 치료를 시행하는 중에는 시행하지 말 것을 권고하고 있고, 약제 투여 후 최소한 2-4주 후 검사를 시행할 것을 권고하고 있다.

대변 항원 검사는 대변에서 검출되는 헬리코박터 항원의 유무를 검사하는 것이다. 진단 정확도는 95% 내외로 알려져 있으나 검사 방법, 검사 시기, 제균 치료 유무 등에 따라 결과가 달라질 수 있어 일차적으로 임상에서 사용되는 경우는 많지 않으며, 다른 검사 방법으로 감염 여부를 확인하기 어려운 경우 또는 소아에서 주로 사용되고 있다.[23,24]

> 위궤양은 치료 종료 2-4주 후 추적내시경을 시행하여 궤양의 치유 여부를 확인하고 헬리코박터 감염 또는 제균 여부를 조직검사 또는 급속 요소분해효소 검사로 확인한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

> 십이지장궤양은 치료 종료 후 2-4주 후 합병증이 없는 한 헬리코박터 감염 또는 제균 여부를 요소호기검사로 확인한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

상부 위장관 내시경에서 소화성궤양으로 진단된 경우 급속 요소분해효소 검사를 함께 시행할 수 있다. 위궤양의 경우 병변의 조직검사만으로도 감염 여부를 확인할 수 있으나, 십이지장궤양의 경우에는 급속 요소분해효소 검사가 도움이 될 수 있다.[25,26] 요소호기검사는 진단 정확도가 높으나 내시경을 시행한 경우 조직검사 또는 급속 요소분해효소 검사를 같이 시행할 수 있으므로 모든 환자에서 중복하여 검사를 할 필요는 없다.[24] 그러나 십이지장궤양의 경우 제균 치료가 시행된 이후 합병증이 없는 한 추적 내시경을 시행하지 않는 경우가 많으므로 제균 여부를 확인하기 위한 검사로 이용될 수 있다. 혈청 검사는 위양성 또는 위음성이 높

고, 제균 여부를 정확히 판별하기 어려우므로 일차 검사로는 추천되지 않는다.[18,27]

PPI를 투여하고 있거나 출혈이 동반된 소화성궤양에서 헬리코박터 검사의 위음성 가능성을 유의하여야 한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

이미 PPI 등의 치료제가 투여된 경우에는 위와 같은 검사 결과의 위음성 가능성이 높으므로 약물 치료를 종료한 후 최소 2-4주 이상 경과하여 검사를 시행하여야 위음성을 줄일 수 있다.[28-31] 또한 출혈 궤양의 경우 위음성 가능성이 높다는 점을 염두에 두어야 하며, 감염 여부를 궤양 치료 종료 시 다시 한번 확인하여야 한다.[32-35]

항혈소판제 및 항응고제 투여 시 일반적인 조직검사는 시행할 수 있다(증거 수준: 중간, 권고 등급: 중간).

아스피린을 포함한 항혈소판제를 복용하고 있는 동안에 내시경 검사를 시행하는 경우 통상적인 조직검사는 출혈의 위험을 증가시키지 않으므로 약물의 조정 없이 시행하여도 된다.[36,37] Warfarin이나 heparin과 같은 항응고제의 경우 통상적인 내시경 검사 및 조직검사는 출혈 위험을 증가시키지 않으므로 약물 조정 없이 시행하여도 된다고 알려져 있으나, 항혈소판제와는 달리 치료 범위 이상으로 투여된 경우에는 출혈 위험이 높아지므로 개인에 따라 조정하여야 한다.[38]

결 론

소화성궤양은 최근 헬리코박터 제균 치료의 보편화로 재발률이 감소함으로써 발생률이 감소할 것으로 예상되나 상대적으로 약제에 의한 궤양 발생이 증가하고 있고 내시경 검사가 많이 시행됨에 따라 우연히 진단되는 경우가 증가하고 있다. 내시경 진단뿐만 아니라 검사에서 고려해야 할 사항 등에 대해 실제 진료 현장에서 적용할 수 있는 우리나라의 가이드라인 필요성이 제기되어 왔고, 이에 국내외 연구 결과를 종합하여 현실에 맞는 가이드라인을 제시하게 되었다. 소화성궤양의 진단은 상부 위장관 내시경 및 조직 검사를 통해 정확한 진단이 가능하며 헬리코박터 감염에 대한 검사는 임상 상황에 따라 시기 및 검사 방법 등을 조절하여야 한다. 이는 향후 실제 임상에서 적용하는 데 있어 환자 개개인에 따라 적용되어야 할 것이다.

참고문헌

1. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490-1494.
2. Yuan Y, Hunt RH. Treatment of non-NSAID and non-*H. pylori* gastroduodenal ulcers and hypersecretory states. In: Wolfe MM, et al, ed. Therapy of digestive disorders. 2nd ed. London, UK: Elsevier, 2006:315-336.
3. Tummala S, Keates S, Kelly CP. Update on the immunologic basis of *Helicobacter pylori* gastritis. Curr Opin Gastroenterol 2004;20:592-597.
4. Dore MP, Graham DY. Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of the story. Ballieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000;14:97-107.
5. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastrointest Endosc Clin N Am 1996;6:289-504.
6. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med 1988;319:1707-1715.
7. Levine MS. Role of the double-contrast upper gastrointestinal series in the 1990s. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:289-308.
8. Levine MS, Creteur V, Kressel HY, Laufer I, Herlinger H. Benign gastric ulcers: diagnosis and follow-up with double-contrast radiography. Radiology 1987;164:9-13.
9. Grossman MI. The Veterans Administration Cooperative Study on Gastric Ulcer. 10. Resume and comment. Gastroenterology 1971;61(suppl 2):S635-S638.
10. Sakita T, Fukutomi H. Endoscopic diagnosis. In: Yoshitoshi Y, ed. Ulcer of stomach and duodenum. 1st ed. Tokyo: Nankodo, 1971:198-208.
11. Misumi A, Mori K, Ikeda T, et al. Evaluation of fiber-gastroscopic biopsy in the diagnosis of gastric cancer: a study of 339 cases. Gastroenterol Jpn 1978;13:255-263.
12. Moon YM, Kang JK, Park IS, Choi HJ. Diagnostic value of forward view endoscopic biopsy in gastric cancer. Korean J Med 1977;20:413-422.
13. Graham DY, Schwartz JT, Cain DG, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology 1982;82:228-231.
14. Im JP, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Time-dependent morphological change of depressed-type early gastric cancer. Surg Endosc 2009 (in press)
15. Kang HY, Kim N, Park YS, et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives *Helicobacter pylori* out of the gastric mucosa. Dig Dis Sci 2006;51:2310-2315.
16. Yoo JY, Kim N, Park YS, et al. Detection rate of *Helicobacter pylori* against a background of atrophic gastritis and/or

intestinal metaplasia. J Clin Gastroenterol 2007;41:751-755.
17. Son JW, Han SY, Choi SY, Shin WW, Hong SH, Han JY. Comparison of simple diagnostic methods for *Helicobacter pylori* gastritis. Korean J Intern Med 1994;46:62-71.
18. Lee WJ, Kim JG, Kim YT, et al. Evaluation of serological diagnosis for *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 1994;26:631-636.
19. Hong SP, Park HJ, Park IS, Lee KW, Kim HG. Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection comparison of diagnostic values between HM-CAP (EPI) and GAP (Bio-Rad) test. Korean J Gastroenterol 1995;27:167-173.
20. Kim SY, Ahn JS, Ha YJ, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients using enzyme-linked immunosorbent assay. J Immunoassay 1998;19:251-270.
21. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and reinfection rate of *H. pylori* in South Korea. Helicobacter 2008; 13:288-294.
22. Lahner E, Bordi C, Di Giulio E, et al. Role of *Helicobacter pylori* serology in atrophic body gastritis after eradication treatment. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:507-514.
23. Ito M, Tanaka S, Kim S, et al. A combination of the *Helicobacter pylori* stool antigen test and urea breath test is useful for clinical evaluation of eradication therapy: a multicenter study. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1241-1245.
24. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. Am J Gastroenterol 2003;98:296-300.
25. Ho CY, Chen TS, Chang FY, Lee SD. Rapid urease test from non-ulcer part of stomach is superior to histology from ulcer in detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. Hepatogastroenterology 2004;51:1877-1880.
26. Lee SW. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2005;46:166-171.
27. Vakil N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of infection. Rev Gastroenterol Disord 2004;4:1-6.
28. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. Gastrointest Endosc 2000;51:164-168.
29. Perri F, Maes B, Geypens B, Ghoos Y, Hiele M, Rutgeerts P. The influence of isolated doses of drugs, feeding and colonic bacterial ureolysis on urea breath test results. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:705-709.
30. Prince MI, Osborne JS, Ingoe L, Jones DE, Cobden I, Barton JR. The CLO test in the UK: inappropriate reading and missed results. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1251-1254.
31. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1733-1738.
32. Guell M, Artigau E, Esteve V, Sanchez-Delgado J, Junquera F, Calvet X. Usefulness of a delayed test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:53-59.
33. Tang JH, Liu NJ, Cheng HT, et al. Endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by rapid urease test in bleeding peptic ulcers: a prospective case-control study. J Clin Gastroenterol 2009;43:133-139.
34. Griñó P, Pascual S, Such J, et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* in patients with upper gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol 2001;36:1254-1258.
35. Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101: 848-863.
36. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2002;55:775-779.
37. Kimchi NA, Broide E, Scapa E, Birkenfeld S. Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systematic review of the literature and recommendations. Digestion 2007;75:36-45.
38. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al: Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2005;61:189-194.