

## 기관고유연구사업 최종보고서

연구분야(코드)	첨단 암 진료기술 및 의료기기 개발(1-2)	과제 번호	1311240-1		지원 프로그램	목적과제
과제성격(기초,응용,개발)	응용	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)	공개	
연구과제명	(국문) 우리나라 위암예방을 위한 헬리코박터 감염 치료 효과: 무작위 대조군 연구 (영문) Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on gastric cancer prevention in Korea: A randomized controlled clinical trial					
과제책임자	소 속	위암연구과	직 위	책임연구원		
	성 명	최일주	진 공	소화기내과		
세부과제	구분	세부과제명		세부과제책임자		
	1	우리나라 위암예방을 위한 헬리코박터 감염 치료 효과: 무작위 대조군 연구		성명	소속(직위)	진 공
	2			최일주	위암연구과	소화기내과
	3					
총 연구기간	2013년 09월01일~ 2026년 12월 31일(총 13년 4개월)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		26	
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립 암센터	기업부담금	
	계	2013.09.01. ~2026.12.31			소개	현금
	제1차	2013.09.01. ~2014.11.30	550,000	550,000		현물
	제2차	2015.01.01. ~2016.12.31				
	제3차	2017.01.01. ~2026.12.31				
참여기업	명칭	전화	FAX			
기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.						
2014년 10월 31 일						
과제책임자    최 일 주                    (서명)						
<b>국립암센터 원장 귀하</b>						
(첨부서류)						

## 목 차

### < 요약 문 >

(한글)우리나라 위암예방을 위한 헬리코박터 감염 치료 효과: 무작위 대조군 연구

(영문)Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention in Korea: A randomized controlled clinical trial

1. 연구사업의 최종목표		1
2. 연구의 내용 및 결과		1
3. 연구결과 고찰 및 결론		18
4. 연구성과 및 목표달성도		20
5. 연구결과의 활용계획		22
6. 참고문헌		23
7. 첨부서류		24

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

## < 요약 문 >

연구목표 (200자 이내)	<p>&lt;최종목표&gt; 위암 발생 위험이 높은 우리나라의 40-60세의 성인을 대상으로 <i>H. pylori</i> 제균 치료를 했을 시 추후 위암발생률이 낮아지는지를 확인함.</p> <p>&lt;당해연도목표&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 전향적 무작위 대조군 연구의 연구 설계 및 IRB 통과</li> <li>- 다기관 연구의 기반 구축</li> <li>- 국제암연구소 (IARC)와 국제 협력 연구 기반 구축</li> <li>- 약제 선정 및 제작</li> <li>- 대상 가능자의 선별 검사, 대상자 선정 및 무작위 배정을 통한 연구</li> </ul>
연구내용 및 방법 (500자 이내)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 연구설계: 전향적 무작위배정 위약 대조군 연구</li> <li>2. 연구대상: 국가암검진(위암) 참여자 중 내시경 검사를 받는 40-60세 연령의 남녀로 연구 참여 동의자</li> <li>3. 선별검사:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 위암, 소화성궤양 및 다른 상부위장관 질환 존재 여부 평가하고 <i>H. pylori</i> 감염 여부 검사</li> <li>- <i>H. pylori</i> 감염진단: 조직 검사 또는 신속요소효소검사 중 1가지 검사에 양성으로 판정된 경우</li> </ul> </li> <li>4. 연구대상자의 무작위 배정 및 투약             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 내시경 검사에서 위암 및 헬리코박터 치료를 요하는 질환이 없는 경우</li> <li>- <i>H. pylori</i> 감염 양성인 경우 무작위 배정 시행</li> <li>- 치료군(active treatment group): 4제 요법 (bismuth 포함 4제)</li> <li>- 위약군(placebo group): 위약 복용</li> <li>- 투약 기간: 10 일</li> </ul> </li> <li>5. 추적 관찰: 투약 종료 예정일 1주일 경에 면담 또는 전화 면담으로 순응도와 약물부작용 평가</li> <li>6. 추적 관찰             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 매 2년마다 내시경 추적검사</li> <li>- 매 4년째 내시경 검사에서는 필요시 조직검사</li> </ul> </li> <li>7. 대상자 수 추정             <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>H. pylori</i> (+)인 남녀 1:1 인구 집단의 추정 위암 발생률은 165 명/10 만/yr</li> <li>- one-sided type I error: 5%, - 90% power</li> <li>- Accrual period: 3 year &amp; follow-up period: 10 years after the last person accrued</li> <li>- 10% of follow-up loss</li> </ul> </li> </ol> <p>→ 위의 가정에 따라 6,600명 정도의 <i>H. pylori</i> 양성인 대상자와 4,400명</p>

연구개발에 따른 기대성과	<p>의 음성인 대상자가 필요하여 11,000명 정도의 대상자 수가 산출됨</p> <p>8. 평가 기준</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 주 평가 항목 : 조직학적으로 확진된 위암 발생률</li> <li>2) 이차평가 항목             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastric dysplasia 발생률</li> <li>- 제균치료에 따른 부작용</li> <li>- 비만, 당뇨, 순환기계 질환, 식도질환, 타장기 암 및 인지장애의 발생률 및 이에 따른 사망률</li> <li>- 위암으로 인한 사망률</li> <li>- 사망률(all-cause mortality)</li> <li>- Atrophy score의 변화</li> </ul> </li> </ol>
연구개발에 따른 기대성과	<p>&lt;연구결과&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 기관별 IRB 진행 및 식약처 승인             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) IRB 승인완료 (7개 기관)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: 국립암센터, 국제암연구소(IARC), 경북대학교병원, 중앙대학교병원, 부산대학교병원, 전남대학교병원, 가톨릭대학교 의정부성모병원</li> </ul> </li> <li>2) IRB 보완심의중 (1개 기관)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: 한림대학교 강동성심병원</li> </ul> </li> <li>3) 식약처 승인 완료(2014.04.10.)</li> </ol> </li> <li>2. 온라인 연구등록             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Clinicaltrial.gov 등재완료 (2014.04.11.): 연구등록번호 NCT02112214</li> <li>2) 임상연구정보서비스(CRIS) 등재 완료 (2014.10.23.): 연구등록번호 KCT0001262</li> </ol> </li> <li>3. 연구준비             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 연구자 미팅                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: 참여기관의 연구책임자들과 연구 준비 및 개시, 진행을 위한 7차에 걸친 회의를 진행함.</li> </ul> </li> <li>2) eVelos system 구축</li> <li>3) 연구간호사 교육 (2014.06.12.)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: 연구 flow 및 eVelos system 교육 진행</li> </ul> </li> <li>4) 병리 의사 미팅                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: 병리검사의 일치도를 높이기 위한 3차에 걸친 consensus meeting과 4차 slide rounding 진행</li> </ul> </li> <li>5) 임상연구약 제조                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: <i>H. pylori</i> 제균치료 4제요법(Lansoprazole, bismuth, tetracycline, metronidazole) 진약 및 위약 제조</li> </ul> </li> <li>6) Bio-specimen collection                 <ul style="list-style-type: none"> <li>: 국립암센터 중앙은행 심의 통과(2014.10.01)</li> <li>: 검체(위조직 1조각, 혈액 15 mL) 보관 시작 (2014.10.13.)</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on gastric cancer prevention in Korea: A randomized controlled clinical trial
<b>Key Words</b>	<i>Helicobacter pylori</i> , Eradication, Gastric cancer, Incidence
<b>Project Leader</b>	Il Ju Choi
<b>Associated Company</b>	
<b>◆ Study plan and method</b>	
1. Objectives	
1) Primary objective	
: To determine if <i>H. pylori</i> eradication reduces gastric cancer incidence in Korean population among 40-60 years old subjects	
2) Secondary objectives	
: Incidence of gastric dysplasia	
: Occurrence of adverse events caused by antibiotic treatment	
: Incidence and mortality from other medical conditions such as obesity, diabetes, circulatory diseases, esophageal diseases as well as other cancers and cognitive impairment	
: Mortality from gastric cancer	
: All-cause mortality	
: Modification of atrophy score	
2. Eligibility	
: Healthy subjects aged 40-60 who are invited to participate in the National Cancer Screening Program and receive esophagogastroduodenoscopy (EGD)	
3. Plan	
1) Study design: Prospective, randomized, placebo-controlled double blind study	
2) <i>H. pylori</i> infection analysis	
: EGD and biopsy (1 at antrum LC, 1 at antrum GC, 2 at upper body LC and GC for histology, and 1 for rapid urease test at upper body GC)	

		<p>7) DSMB meeting 개최(2014.04.21.~22.) : 좌장 Dr. E. Robert Greenberg를 포함한 7인의 DSMB member 및 연구자들이 국립암센터에서 meeting을 개최하여 프로토콜 검토와 개선점 제시함.</p> <p>4. 연구 현황</p> <p>1) 대상자 contact, screening 및 등재(5개 기관 진행 중)</p> <p>① 대상자 contact: 5,633 명</p> <p>② Screening: Total 418 명</p> <p>③ 등재: : Total 395 명 (첫 환자 등재일: 2014.06.16.)</p> <p>2) 무작위배정: Total 197명 (약제 수령 184명)</p> <p>3) 연구 홍보 활동</p> <p>① 원내 포스터 게시</p> <p>② 지하철 광고</p> <p>5. 국제암연구소(IARC)와의 연계 활동</p> <p>1) 국제암연구소와의 연구협약 체결(2014.03.04.)</p> <p>2) 연구 site 방문활동 (국제암연구소 Herrero 박사 및 박진영박사) : 국립암센터, 중앙대학교병원, 경북대학교병원, 부산대학교병원, 전남대학교병원, 가톨릭대학교 의정부성모병원을 방문하여 각 site의 연구 현황 및 환자 flow 등을 monitoring함.</p> <p>3) 다음 DSMB meeting 논의</p> <p>① 2014년 12월 2일 teleconference 예정</p> <p>② 2015년 4월 국제암연구소에서 대면 meeting을 예정</p> <p><b>&lt;고찰&gt;</b></p> <p>1. 이번 1차 년도의 연구는 국제암연구소, 7개의 대학병원과 함께 향후 연구를 위한 준비를 완료하였고, 대상자 등재를 시행하였음.</p> <p>2. 향후 추가 3년간의 enrollment 및 10년간의 follow up이 필요한 상태임.</p> <p>3. 본 연구의 최종연구목표와 관련된 결과는 도출되지 않았으나, 본 연구는 세계적으로 보고된 바 없는 연구로 일반 인구 집단에서 <i>H. pylori</i> 치료에 대한 세계적인 치료 지침에 중요한 근거를 제공할 것으로 생각됨.</p>		
색인어	국문	헬리코박터 파일로리	제균치료	위암
	영문	<i>Helicobacter pylori</i>	Eradication	Gastric cancer
		Incidence	Prevention	

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

<p>3) Questionnaire after informed consent</p> <p>4) Randomization and follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① Treatment group: 10-day bismuth quadruple <i>H. pylori</i> eradication regimen</li> <li>② Placebo group: 10-day placebo</li> <li>③ <i>H. pylori</i> negative group: only follow-up</li> <li>④ Follow-up: EGD and questionnaire every 2 years (2, 4, 6, 8, 10th year)</li> </ul> <p>5) Statistical consideration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① Sample size calculation: 3,300 subjects with <i>H. pylori</i> infection at treatment group and placebo group, 4,400 subjects without <i>H. pylori</i> infection at negative group</li> <li>② Outcome measurement <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accumulative gastric cancer incidence: Kaplan-Meier method and log-rank test</li> <li>- Factors associated with gastric cancer incidence: Cox hazard regression analysis</li> </ul> </li> </ul>
<p>◆ <b>Results</b></p> <p>1. IRB and Ministry of food and drug safety approval</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) IRB approval: 7 study sites and International Agency for Research on Cancer (IARC)</li> <li>2) Under revision for IRB approval: 1 study sites</li> <li>3) Completion of approval at the Ministry of food and drug safety (2014.04.10.)</li> </ul> <p>2. Online registration of study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Clinicaltrial.gov (2014.04.11.): Study No. NCT02112214</li> <li>2) Clinical Research Information Service (CRIS) (2014.10.23.): Study No. KCT0001262</li> </ul> <p>3. Preparation of study</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Investigators meetings <ul style="list-style-type: none"> <li>: 7 Meetings for study preparation, start, and progression</li> </ul> </li> <li>2) Establishment of eVelos system</li> <li>3) Meeting for clinical research coordinator (CRC) (2014.06.12.) <ul style="list-style-type: none"> <li>: Education and monitoring of study flow and usage of eVelos system</li> </ul> </li> <li>4) Pathologist consensus meetings <ul style="list-style-type: none"> <li>: Discussion for <i>H. pylori</i> infection status, atrophy and intestinal metaplasia on histology</li> <li>: 2 Consensus meetings and 4 slide roundings</li> </ul> </li> <li>5) Preparation of study drugs <ul style="list-style-type: none"> <li>: 10 day bismuth quadruple treatment regimen and placebo</li> </ul> </li> </ul>

<p>6) Bio-specimen collection <ul style="list-style-type: none"> <li>: Approval of collection of biospecimen at tissue banking of NCC (2014.10.01.)</li> </ul> </p> <p>7) DSMB meeting (2014.04.21.~22.) <ul style="list-style-type: none"> <li>: Including chairman Dr. E. Robert Greenberg, 7 DSMB members and study investigators reviewed protocol and made specific recommendations</li> </ul> </p> <p>4. Study status</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Contact, screening and enrollment for participants at 5 study sites <ul style="list-style-type: none"> <li>① Contact: 5,633</li> <li>② Screening: Total 418</li> <li>③ Enrollment: Total 395 (Initiation of enrollment: 2014.06.16.)</li> </ul> </li> <li>2) Randomization: Total 197 (Medication received 184)</li> <li>3) Advertisement of study <ul style="list-style-type: none"> <li>① Poster at each site</li> <li>② Metro advertisement</li> </ul> </li> <li>5. Co-work with IARC <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Memorandum of Understanding for study (2014.03.04.)</li> <li>2) Site visit (Dr. Rollando Herrero and Jin Young Park) <ul style="list-style-type: none"> <li>: Monitoring for study flows and status of 6 study sites</li> </ul> </li> <li>3) Discussion for preparing next DSMB meetings</li> </ul> </li> </ul> <p>◆ <b>Conclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. In the first year of study, several requirements for subjects enrollment including IRB approval, eVelos system, pathologist consensus meeting, and clinical research coordinator meeting were prepared at 6 study sites.</li> <li>2. This study need further enrollment of subjects and collectively need another years of study for final results.</li> </ul>
--

※ 연구목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

## 1. 연구의 최종목표

위암 발생 위험이 높은 우리나라의 40-60세의 성인을 대상으로 *H. pylori* 제균 치료를 했을 시 추후 위암발생률이 낮아지는지를 확인함

## 2. 연구의 내용 및 결과

### 1) 연구대상

#### ① 선정기준

- 국가암검진 참여자 중 내시경 검사를 받는 40-60세 사이 연령의 남녀.
- 연구에 참여할 의사가 있고, 고지에 입각한 동의서에 서명한 경우.
- 연구 참여시 시행하는 문진 및 신체검사를 통해 건강하다고 판정된 참여자.

#### ② 제외기준

- 위암으로 진단 받은 병력이 있는 대상
- 직계가족 중에 위암 병력이 있는 경우
- 5년 이내에 타 장기의 암을 진단 받았거나 현재 치료를 받고 있는 경우(carcinoma in situ 제외)
- 현재 심각한 질환(간경변증, 신부전, 만성폐쇄성폐질환 또는 천식 등에 의한 폐기능 부전, 또는 조절되지 않는 감염증 등)으로 치료를 받고 있는 경우
- 순환기계 기능 이상
  - a. New York Heart Association class III or IV에 해당하는 심부전증
  - b. 불안정형 협심증 또는 심근경색증 병력
  - c. 부정맥 치료제 및 기타 치료를 필요로 하는 심각한 심실성 부정맥 병력
  - d. 뇌혈관질환 병력
- 치료 목적의 항응고제 또는 아스피린이 필요한 경우
- 위 양성 질환으로 위 아절절제술을 받은 경우
- 헬리코박터 제균 치료를 한 병력이 있는 대상
- 고지에 입각한 동의서에 서명을 할 수 없거나 이해가 불가능한 의식상태 이상
- 알코올 중독자, 약물 중독자
- 기타 임상시험에 부적합하다고 판단된 만성질환자

- 항생제 부작용 또는 다른 이유로 제균 치료를 할 수 없는 경우
- 고지에 입각한 동의서를 제공하지 못하는 경우
- 임신, 수유부
- 내시경 검사에서 소화성궤양, 위암, 식도암 등이 발견되어 치료가 필요한 대상

### 2) 연구방법

- ① 대상: 국가암 검진을 위해 내원한 40-60세 사이 연령의 남녀를 대상으로 본 연구에 대한 고지에 입각한 동의서를 대상자 본인에게 받아 참여
- ② 참여하기로 동의한 경우에 내시경 검사, 국가암검진 검사(혈액, 소변검사), 설문조사, 동의한 경우 추가 조직 및 혈액 채취
- ③ 내시경 검사
  - 위암, 소화성궤양 및 다른 상부위장관 질환 존재 여부를 평가하고 *H. pylori* 감염여부 검사
  - *H. pylori* 감염진단
    - : 조직 검사(H&E stain, special stain for *H. pylori* [예: Wright Giemsa stain, silver stain, cresyl-violet stain 등])
    - : 신속요소효소검사(RUT, rapid urease test)
    - : 감염 진단을 위한 조직 검사 부위는 그림과 같이 위체부와 위건정부에서 6-8개의 조직을 채취
    - : 감염 양성 판정: 조직검사 또는 신속요소효소 검사 중 1가지 이상의 검사에서 양성으로 판정된 경우
  - 채취한 조직 중 1개는 신속요소효소검사 kit (Pronto Dry®, Medical Instrument, France)에서 감염여부 판정
- ④ 연구대상자의 무작위 배정 및 추적
  - 내시경 검사에서 특별한 질환이 없고, *H. pylori* 양성인 경우 무작위 배정시행
  - 치료군(treatment group): 비스무스 4제요법
    - : PPI (proton pump inhibitor, lansoprazol 30 mg) bid+ bismuth 300mg qid+ tetracyclin 500mg qid + metronidazol 500 mg tid
  - 위약군(placebo group): 위약 복용
  - 투약 기간: 10일

⑤ 추적 관찰

- 투약 후 3일 째 및 종료 예정일 1주일 이내에 전화 면담: 순응도와 약물부작용 평가
- 투약 종료 후 4-8주에 일부(300명 정도)에서 재균 성공률 확인을 위한 요소호기검사 시행함.
- 매 2년마다 내시경 추적검사
- 첫 2년째 내시경 검사에서는 신속요소효소검사(antrum, body) 시행
- 마지막 종료 방문시 병리검사(atrophy score 포함)를 위한 조직검사 6-8조각 시행
- 추적 검사 도중 위암이 발견된 경우: 위암부위 및 전정부와 체부에서 조직검사
- 추적 검사 도중 궤양 또는 dysplasia가 발견된 경우
  - : *H. pylori* 양성이면 치료 후 정기 추적검사

⑥ 조직학적 검사

- Updated Sydney system에 의한 평가

⑦ 설문조사

- 참가자 모집시와 매 2년마다 시행
- 표준화 된 인터뷰로 구성
  - : 사회·경제적 배경, 직업, 주거 상태, 소득, 흡연 여부, 음주, 식이, 신체활동 정도, 가족력, 작업 환경, 이전의 검사 기록, 항생제 사용 여부 등으로 구성된 표준화 된 항목으로 인터뷰를 시행

⑧ 통계

연구대상자수 계산 (Sample size calculation)

(1) 위암발생 추정치

- 국립암센터 국가암검진 최근 5년 간 추적검사 데이터를 이용하여 계산
  - 대략 위암 발생률 110/10만\*year (남:여=1:1 선정 가정시)- *H. pylori* 감염 양성 vs. 음성 =60% vs. 40% [인구에서 차지하는 비율]
  - *H. pylori* 양성에서 위암발생의 비교위험도가 *H. pylori* 음성에 비하여 6배
  - 위의 가정을 고려하면 *H. pylori* 양성 인 남녀 1:1 인구 집단의 위암 발생률은 165/10만\*year

(2) 대상자수 산정을 위한 가정

- i) Type I error: 5%, 90% power
- ii) Accrual period: 3 year

iii) Follow-up period: 10 years after the last person accrued

iv) 10% of follow-up loss

v) 최근 *H. pylori* 재균치료후 장기 추적관찰 연구들(Fukase *et al.*, 2008; Ma *et al.*, 2012; Kato *et al.*, 2012)을 근거로 하여 *H. pylori* 재균후 위암의 발생의 Hazard ratio를 0.53으로 가정

→ 6,600 명의 *H. pylori* 양성 대상자가 필요하며, *H. pylori* 음성 대상자(40%)를 모두 고려하면 **전체 11,000명 정도의 대상자가 필요.**

⑨ 최종평가 항목

- 주 평가 항목: 조직학적으로 확진된 위암 발생률
- 이차 평가 항목
  - Gastric dysplasia 발생률
  - 재균치료에 따른 부작용
  - 비만, 당뇨, 순환기계 질환, 식도질환, 타장기 암 및 인지장애의 발생률 및 이에 따른 사망률
  - 위암으로 인한 사망률
  - 사망률(all-cause mortality)
  - Atrophy score의 변화

⑩ 통계분석

: 일차 목표인 위암 발생률은 Kaplan-Meier method를 이용하여 치료군과 위약군 간의 비교는 log-rank test 통하여 분석.

: 이차 목표로 제시한 항목들, 즉, gastric dysplasia 발생률 비교 및 사망률 비교 등도 같은 분석방법을 이용

: 위암의 발암 요인 분석을 위해 Cox regression analysis를 이용.

3) 연구 결과

① 기관별 IRB 진행 및 식약처 승인

i) IRB 승인완료 (7개 기관)

연구기관	IRB 승인일	연구 계약일
국제암연구소 (IARC)	2014.02.21.	-
국립암센터	2013.12.16.	-

경북대학교병원	2014.02.17.	2014.03.24.
중앙대학교병원	2014.04.07.	2014.04.24.
부산대학교병원	2014.02.10.	2014.04.21.
전남대학교병원	2014.04.29	2014.04.30.
가톨릭대학교병원 의정부성모병원	2014.10.16.	계약중

ii) IRB 보완심의 중 (1개 기관)

연구기관	IRB 진행일
한림대학교 강동성심병원	1차 보완심의중 (2014.09.23.)

iii) IRB 개정

차수	승인일	주요변경내용
1차	2014.02.14.	· 동의서에 개인정보이용에 대한 구체적 내용 기재(보존 및 폐기등에 관한 내용포함)
2차	2014.06.17.	· 연구참여시 수면내시경, 추가 조직검사 비용 지급에 대한 내용 추가 · 참여기관 변경: 부천순천향대학병원 삭제, 전남대학교병원 추가 · 식약처 승인에 따른 중간분석 내용 보완 변경 · eVelos system 구축에 따라 증례기록서 및 설문지 form 변경 · 대상자 모집 포스터 추가
3차	2014.08.05.	· 일부 연구참여기관에서 인체유래물 수집을 하지 않음을 추가 · 참여자에게 소정의 교통비를 지급하는 내용 추가 · 동의서 및 연구참여안내문에 참여시 혜택에 대한 구체적 문구 삽입 · 지하철 광고 추가
4차	2014.10.01.	· 중앙은행으로의 검체를 보관 (위조직 1조각, plasma, buffy coat, serum 각각 1 tube 씩) · 중대한 이상반응(SAE) 관련 내용을 구체적으로 추가함.

iv) 식약처 승인 완료(2014.04.10.): 첨부 1).

② 온라인 연구등재

i) Clinicaltrial.gov 등재완료 (2014.04.11.): 연구등재번호 NCT02112214

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies:  Example: "Heart"   
Advanced Search

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies Resources About This Site

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail

Trial record **3 of 18** for: **il ju choi**  
◀ Previous Study | Return to List | Next Study ▶

**Helicobacter Pylori Eradication for Gastric Cancer Prevention in the General Population**

**This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)**  
Verified April 2014 by National Cancer Center, Korea

**Sponsor:**  
National Cancer Center, Korea

**Collaborators:**  
International Agency for Research on Cancer  
Chonnam National University Hospital  
Chung-Ang University Hospital  
Pusan National University Hospital  
Kyungpook National University  
The Catholic University of Korea

**Information provided by (Responsible Party):**  
Il Ju Choi, National Cancer Center, Korea

**ClinicalTrials.gov Identifier:**  
NCT02112214

First received: April 3, 2014  
Last updated: April 11, 2014  
Last verified: April 2014  
History of Changes

ii) 임상연구정보서비스(CRIS) 등재 완료(2014.10.23.): 연구등재번호 KCT0001262

**CRIS**  
Clinical Research Information Service

국립보건연구원 임상연구정보서비스(CRIS)에서 알려드립니다.  
귀하께서 제출하신 임상연구정보에 대한 등록이 아래와 같이 완료되었습니다.

연구제목 : 우리나라 위암예방을 위한 헬리코박터 감염 치료 효과: 무작위 대조군 연구  
제출일 : 2014년 10월 14일 10:44  
등록일 : 2014년 10월 23일 14:28  
등록번호 : KCT0001262

등록이 완료된 임상연구정보는 변경사항이 발생하면 갱신하여야 합니다. 최종갱신 후 6개월이 지나도 정보 갱신이 없는 경우 관리자가 갱신을 요청할 수 있습니다.  
다, 전체 연구모집 현황이 '모집중단 연구종결 연구확화'인 경우와 해당 연구에 대한 변경 내용이 없을 경우에는 연구정보를 갱신하지 않으셔도 됩니다.  
등록하신 연구정보에 대한 갱신(수정)은 [나의 임상연구]에서 가능합니다.  
보다 나은 서비스를 위해 노력하는 임상연구정보서비스가 되겠습니다.  
감사합니다.

③ 연구준비

i) 연구자 미팅

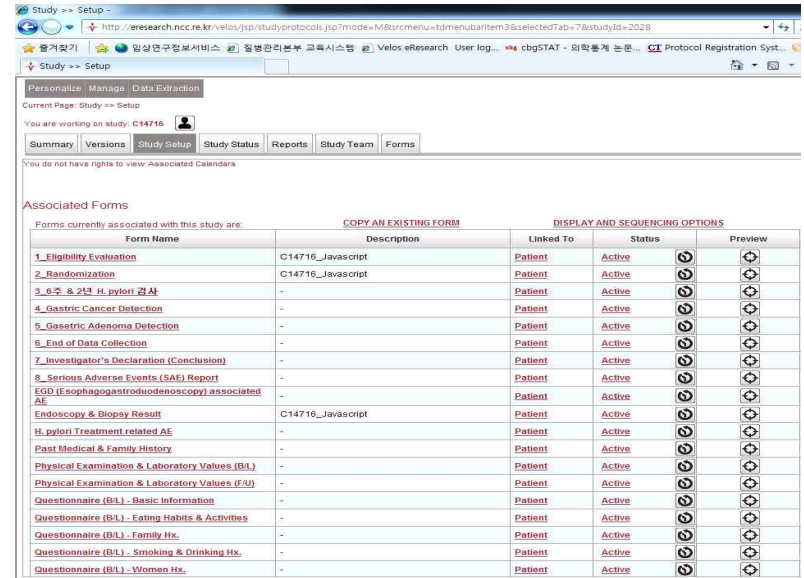
: 참여기관의 연구책임자들과 연구 준비 및 개시, 진행을 위한 7차에 거친 회의를 진행함.

일시	일시	논의사항
1차	2013.10.21	연구 시작을 위한 전반적이 논의 (연구 대상, 방법, 약제 선정 논의)
2차	2013.11.23	연구기관 추가(전남대학교병원), 식약처 승인 준비, 병리 기준, 연구간호사 채용문제 논의
3차	2014.01.06.	국립암센터 IRB 승인후 타기관 IRB 서류 준비 논의, 연구기관 변경(부천순천향대학교병원 제외, 전남대학교병원 참가), 우리나라 DSMB 멤버 추천, bio-specimen 채취 및 보관 문제 논의
4차	2014.03.30.	기관별 IRB 진행 결과 확인, 임상시험보험 가입완료, DSMB meeting 논의, 연구 flow(약제포장, 동의서, 내시경) 논의
5차	2014.05.31.	기관별 IRB 진행 결과 확인, 식약처 승인완료, eVelos system open 준비, DSMB meeting 결과 논의(sample size 증가, iron supplement), 연구 flow(약제포장, 동의서, 내시경) 논의, IARC 박진영 박사 site visit 일정 논의
6차	2014.07.07.	기관별 IRB 진행 결과 확인, study acronym (HELPER study) 의 견 확인, IARC 박진영 박사 site 결과 확인, 각 기관별 contact, 등재 현황 확인, study 광고방법 논의(포스터, 지하철포광 등)
7차	2014.08.24.	기관별 연구진행상황 확인, 지하철포광 결정, IARC 박진영 박사 site 2차 visit 일정 논의, site 추가 논의(한림대학교병원 강동성심병원), Enroll 증대방안 논의, 교통비 지급건 논의, 향후 DSMB report 관련 (일정, UBT 대상자 검토) 논의



ii) eVelos system 구축 및 open

· open 일: 2014.06.05.



iii) 연구간호사 교육

· 장소: 국립암센터

· 일시: 2014.06.12.

· 교육내용

: 연구 flow (동의서, 설문지, 내시경검사, UBT 검사) 점검 및 실제 환자 screening 과정 참석

: eVelos system 교육 진행

: 환자 contact 과정 점검

: 연구 관련 질의 및 응답

iv) 병리의사 consensus 미팅 및 slide rounding

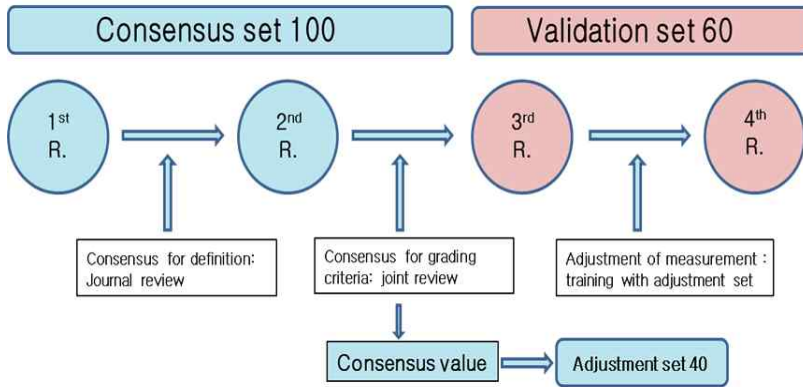
· Consensus 미팅

일시	일시	논의사항
1차	2014.03.19	연구 개요 설명, 기존 병리판독 기준 (Updated Sydney system)



		설명 및 문제점 토의, 1차 slide rounding 결과 확인, 연구에서 H. pylori 감염여부, atrophy 및 intestinal metaplasia 판독관련 consensus 방안 토의, 추가 연구 의견 제시
2차	2014.05.15	1차 및 2차 slide rounding 결과 정리, virtual slide 공동 판독 시행 및 토의
3차	2014.06.03	2차 slide rounding 결과 검토 및 consensus 토의, 증례 토의, 3차 slide rounding 일정 논의

· Slide rounding (그림)



- : 100 set consensus slide rounding (1차, 2차) 및 60 set validation slide rounding (3차)
- slide rounding을 통해 각 site의 병리의사들간의 atrophy 및 intestinal metaplasia에 대한 inter-observer variability를 줄여가고 있음.
- 하지만, atrophy에 대해서는 여전히 차이가 있어, 4차 slide rounding을 통해 다시 점검 중임.

	1 <sup>st</sup> round (2014.03.03.~18.)	2 <sup>nd</sup> round (2014.04.07.~28.)	3 <sup>rd</sup> round (2014.07.07.~08.08.)
<b>Intestinal metaplasia</b>	0.525	0.567	0.713
<b>Atrophy</b>	0.202	0.352	0.416

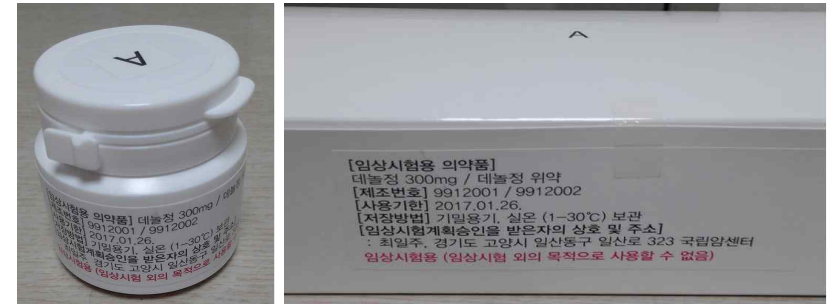
표안의 수치는 kappa value 임.  
현재 9월 30일부터 4차 rounding 진행중(11월7일 종료예정)

v) 임상연구약 제조

: H. pylori 제균치료 4제요법(Lansoprazole, bismuth, tetracycline, metronidazole) 진약 및 위약 제조를 위해 3차에 걸쳐 제약회사 관계자들과의 회의를 시행함.

: 각 제약회사별로 진약과 위약을 제조하여 다음과 같이 입고하여 임상 약국에 비치함.

약제명	제약회사	약 입고일
Lansoprazole	제일제약	2014.05.14
Bismuth	녹십자	2014.05.21.
Tetracycline	종근당	2014.05.13.
Metronidazole	CJ	2014.05.12



vi) Bio-specimen collection

: 각 기관에 따라 추후 연구를 위한 검체(위조직 1조각, 혈액 15 mL)를 추가로 채취하여 보관하기로 함.

: 국립보건원 인체자원은행과 보관 장소에 관한 회의 [2013.12.26.]

- 인체자원은행에 위탁 보관은 어려운 상황으로 단위인체자원은행 권유받음

Site	Blood	Tissue	보관장소
국립암센터	가능	가능	국립암센터 종양은행 (승인일: 2014.10.01)
경북대학교병원	가능	가능	단위인체자원은행
중앙대학교병원	불가능	검토중	
부산대학교병원	검토중	검토중	
전남대학교병원	가능	가능	단위인체자원은행
가톨릭대학교 의정부성모병원	불가능	불가능	
한림대학교 강동성심병원	검토중	검토중	

: 국립암센터에서는 종양은행 기증 동의서를 받은 후 현재 보관을 시작함. (게시일 2014.10.13.)

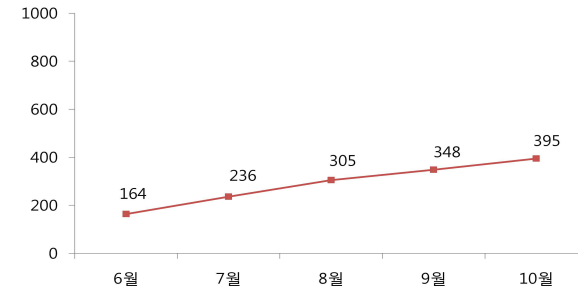
vii) 임상시험 피해보험 가입

- 목적: 임상시험 피험자에서 부작용이나 사고가 발생할 경우 이에 대한 보상
- 기간: 2014.02.14.~2015.02.14.
- 보상범위: screening 7,000명 (1인당 1억원, 1사고당 1억원)
- 보험회사: 동부화재해상보험주식회사 (가입일: 2014.02.14.)

④ 연구 현황

i) 환자 screening 및 등재(5개 기관 진행 중)

Site	Screening 게시일	최초 피험자등록일	대상자 Contact	Screening 전체	Screening failure	등재 현황
국립암센터	2014.03.08.	2014.06.26.	4,501	265	12	253
경북대학교병원	2014.06.03.	2014.06.16	442	45	6	39
중앙대학교병원	2014.05.27.	2014.07.04	428	53	4	49
부산대학교병원	2014.06.02.	2014.06.18	42	42	1	41
전남대학교병원	2014.06.30.	2014.07.11	262	13	0	13
<b>전체</b>			5,633	418	23	395



ii) 무작위배정 및 약품 수령

Site	최초 무작위배정일	약품수령	약품용 완료	UBT 대상자	UBT 검사자	UBT 예정자
국립암센터	2014.06.26.	120	90	67	40	10
경북대학교병원	2014.06.16	22	14	14	7	2
중앙대학교병원	2014.07.04	18	15	15	7	4
부산대학교병원	2014.06.18	17	-	17	3	-
전남대학교병원	2014.07.11	7	6	6	3	3
<b>전체</b>		184	125	119	60	19

\* UBT:Urea Breath Test for *H. pylori* detection

iii) 연구홍보 활동

- 원내 포스터 게시: 국립암센터, 경북대학교병원, 중앙대학교병원, 부산대학교병원
- 지하철 광고 및 call center 운영
  - 기간: 2014.09.01. ~ 2014.10.31.
  - call center 번호: 080-920-1111
  - 게시장소: 3호선 10개 지하철권 내 각 10개 객차칸에 총 100매 게시
  - 참여 문의자: 39명
  - 연구 참여 또는 예약한 대상자: 12명

## 위암예방을 위한 헬리코박터 치료 연구 연구 참여자 모집



### 1. 연구 목적

헬리코박터 세균 치료로 우리나라 일반 성인에서 위암을 예방할 수 있는 지 확인함

### 2. 연구 기관

세계보건기구(WHO) 산하 국제암연구소와 6개 대학병원과 공동 연구

### 3. 연구 기간

2014년 부터 3년 간 대상자 모집, 이후 10년 간 2년 간격 국가암검진 내시경 검사

### 4. 참여 요건

만 40세 이상 60세 이하 성인 남녀

연구 참여자 모집 기간의 국가암검진 대상자 중 위내시경 검사 예정자

### 5. 참여 제한

- 1) 위궤양 또는 십이지장궤양을 앓으신 적이 있는 경우
- 2) 헬리코박터 제균치료를 받은 적이 있는 경우
- 3) 직계가족 (부모, 형제 또는 자매)이 위암 진단을 받았던 경우
- 4) 5년 이내 암 진단 (위암 및 다른 부위 암)을 받은 경우
- 5) 심한 만성 질환자 (예, 간경변증, 만성신부전, 협심증, 뇌졸중 등)  
단, 조절이 잘 되는 당뇨, 고혈압, 천식 등은 참여 가능

### 6. 참여자 혜택

- 1) 위암센터 소화기내과 전문의가 직접 위내시경 검사 시행
- 2) 원하시는 경우 수면내시경
- 3) 내시경 검사에서 질환이 발견되는 경우 위암센터 소화기내과 우선 진료 및 상담
- 4) 무료 헬리코박터 감염 검사
- 5) 투약 위해서 내원 시 소정의 교통비 지급

### 7. 참여 방법

- 1) 상담실 직접 방문: 병원동 1층 위암센터 소화기내과 외래
- 2) 전화상담: 031) 920-1617, 1128 (오전 9시 ~ 오후 5시)

### 8. 연구자 정보

- 1) 연구책임자: 위암센터 소화기내과 최일주
- 2) 연구간호사: 김은경, 임현지, 김정은



국립암센터 위암센터 소화기내과

## 위암 예방 임상 연구 참여자 모집

헬리코박터 세균 치료를 통한 위암 예방 효과를 확인하는 임상 연구에 참여할 지원자를 모집합니다.

**참여 요건**  
 ● 만 40세 이상 60세 이하 남녀는 헬리코박터 제균 치료를 받은 적이 없는 분  
**참여방법 및 혜택**  
 ● 국가암검진 위내시경술에 2년 간격으로 10년간 시행합니다 ● 헬리코박터 검사 및 항생제 복용하고 소량인 교통비만 지급됩니다  
**실시 기간**  
 ● 국립암센터 및 국내 대학병원 ● 본 연구는 세계보건기구(WHO) 산하 국제암연구소와 공동연구로 진행됩니다  
 국립암센터

**연구 참여 병원**  
 국립암센터  
 중앙대학교 병원  
 기림대학교 의정부 성모병원  
 일곡 경북대학교병원  
 부산대학교병원  
 전남대학교병원  
**전화 상담 연락처**  
**080-920-1111**



iv) DSMB meeting 개회 (첨부자료 2.)

- 장소: 국립암센터
- 일시: 2014.04.21. ~ 2014.04.22.
- 참석자: DSMB 멤버 7인 및 공동 연구자

DSMB member	근무처
Dr. John Crowley	Cancer Research and Biostatistics

	(CRAB), Seattle, WA, USA
Dr E. Robert Greenberg	Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA
Dr Hye Seung Han	Department of Pathology Konkuk University School of Medicine, Korea
Dr Dong Ho Lee	Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital Seoul National University College of Medicine, Korea
Dr Jae Won Lee	Department of Statistics Korea University, Korea
Dr Paul Moayyedi	Department of Medicine Health Sciences Centre, Room 3N51D McMaster University, Canada
Dr Julie Parsonnet (화상참여)	Stanford School of Medicine Department of Medicine Stanford University Medical Center, CA, USA

· 회의 내용: 연구 진행상황 점검, 향후 연구 방향 제시(study sample size, 추가 연구, 중간분석, bio-specimen 채취 및 수집, adverse event monitoring, 맹검해지 criteria 등)

· 향후 회의 일정: 2014년 12월 2일 화상회의, 2015년 4월 국제암연구소예정



· First DSMB meeting recommendations

a. Sample size 관련

: study power을 80%, HR 0.6으로 하여, 대상자를 1,200명 추가 모집하는 것을 고려할 것을 제시함.

b. 첫 번째 DSMB report 관련

: 등재현환, H. pylori treatment에 대한 adherence, 치료 효과를 보기위한 일부 대상환자에서 UBT 검사 결과(100~150명/군), 남녀비 등을 보고

: Adverse event를 지속적으로 monitoring 하여 report

c. Iron supplementation

: 비스무스와 관련된 대변색 변화(검은변)로 인하여 blind가 깨질 가능성이 있어 iron supplementation을 고려

d. 중간분석 시기

: Study 통계학자들의 중간분석 plan에 따라 시행

e. 추가 연구를 위한 blood collection이 중요함을 강조함.

f. Unblinding criteria

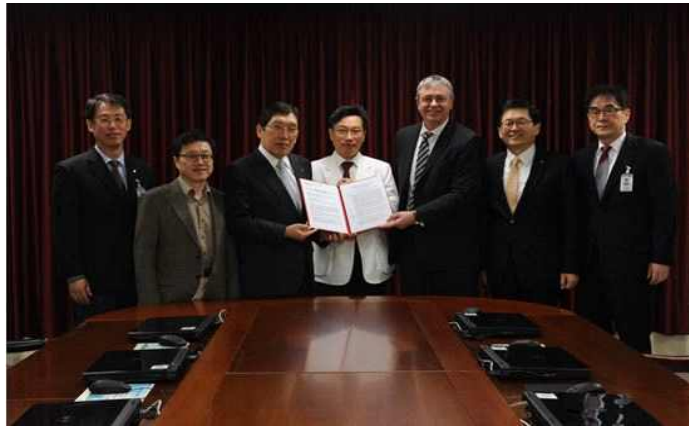
: 참여자가 다른 질환 등으로 치료를 위해 unblinding이 필요한 경우에 대해 criteria를 만들 것을 제시함.



⑤ 국제암연구소(IARC)와의 연계 활동

i) 국제암연구소와의 연구협약 체결 (첨부자료 3.)

- 장소: 국립암센터
- 일시: 2014.03.04.
- 국립암센터 이진수 원장, IARC director Christopher Wild, 국립암센터 PI 최일주, IARC PI Dr. Rolando Herrero 참여.



ii) 연구 site 방문 및 monitoring

- IARC 공동연구자 박진영 박사 방문
  - 1차 방문 (2013.10): IRB승인 준비, 설문지, 동의서 등 각종 서류 검토 및 작성
  - 2차 방문 (2014.05.~2014.06.): eVelos system 점검, IRB 추가변경사항 토의 및 문서작성, study flow관련 각종 SOP 제작, study site 방문, 연구간호사 교육
  - 3차 방문 (2014.8.-9.): study site 방문 및 monitoring, 연구자 회의 참석
- Dr Rolando Herrero 박사, 박진영 박사
  - 방문일: 2014.10.13.~2014.10.17.
  - study site에 국제암연구소 certificate 전달
  - 이강원 원장님, 이은숙 연구소장님 면담
  - 국립암센터, 경북대학교병원, 의정부성모병원 방문 및 연구과정 monitoring
  - 향후 연구 진행에 대한 논의

- 차기 DSMB report 논의 (연구현황, adverse event 관련, sample size, UBT 결과 등)

iii) 다음 DSMB meeting 논의

- 2014년 12월 2일 teleconference
- 2015년 4월 국제암연구소에서 대면 meeting을 하기로 함.

### 3. 연구결과 고찰 및 결론

위암은 전세계적으로 폐암, 유방암, 대장암에 이어 4번째로 가장 많이 진단되는 암이며, 암으로 인한 사망 중 두 번째에 해당하는 것으로 보고되고 있다(Ferlay et al., 2010). 위암은 우리나라에서는 가장 많이 발생하는 암으로 매년 3만 명 내외가 새로 위암진단을 받는다. 중앙암등록본부 자료에 따르면 2010년의 전체 암 발생건수 20만 2,053건 중 14.9%를 차지하였다. 남자의 경우 암 발생자의 19.6%(1위)가, 여자는 10.0%(4위)가 위암이어서 여전히 우리나라에서 문제가 되고 있는 암이다.

위암 발생과 연관된 여러 가지 요인 중 *H. pylori*는 World Health Organization(WHO)에 의하여 1994년 위암의 원인으로 인정되었고, 역학적 근거 및 동물 실험에 의하여 그러한 사실이 입증되었다. 우리나라 성인 인구의 *H. pylori* 감염률은 1990년 대에 비해 감소되고 있지만, 여전히 40세 이상에서는 감염률이 50-70%로 높은 것으로 보고되고 있다. 2013년에 발표된 우리나라 *H. pylori* 감염의 진단과 치료 임상 진료 지침에서는 위암 예방과 관련하여서는 *H. pylori*에 감염되어 있는 조기 위암 환자의 내시경 절제 후(높은 권고 등급), 위축성 위염/장상피화생(낮은 권고 등급), 그리고 위암 가족력이 있는 경우(낮은 권고 등급)에 제균 치료를 권고하고 있다 (Kim et al., Korean J Gastroenterol 2013). 하지만, 현재까지 위암 예방을 위한 *H. pylori* 치료와 관련하여 세계적으로 통일된 치료지침은 없는 실정이다. 여러 지역에서 각각의 지역 실정을 고려하여 발표된 *H. pylori* 치료 권고 항목을 살펴보면, 일본의 경우 만성위축성위염과 조기 위암 내시경 절제 후로 치료를 한정하고 있으며(Asaka et al., Helicobacter 2010), 최근 발표된 유럽 지침에서는 1차 가족력, 조기 위암의 내시경 절제 후, 만성위축성위염, 환경적인 위암 발생요인 (흡연, 위산분비억제제 사용) 환자 요청 등이 있을 때 등이다.(Malfertheiner et al., Gut 2012). 이렇게 지침마다 상이한 이유는 *H. pylori*를 치료하였을 때에 일반인에서 위암 예방 효과가 있음을 확실하게 증명한 연구가 없었기 때문이다.

현재까지 *H. pylori* 치료 후 위암 예방을 일차 목적으로 수행된 전향적 무작위 대조군 연구는 거의 드문 실정므로, 중국에서 시행된 일반인을 대상으로 한 연구와 일본에서 시행된 조기 위암으로 내시경 절제를 시행한 고위험군을 대상으로 한 연구뿐이다. 일반인을 대상으로 *H. pylori* 박멸치



료가 위암을 예방하는지에 관하여 중국에서 수행된 전향적무작위대조군 연구의 결과가 보고되었다(Wong et al. JAMA 2004). 이 연구는 중국의 위암 발생률이 높은 지역에서 1,630명을 치료군과 위약군으로 나누어서 7.5년 동안 추적한 무작위 대조군 연구였다. 이 연구의 결과에 따르면 일반인에서 *H. pylori* 감염을 치료한 군에서 7명 발생하여 치료하지 않은 군(위약군)의 11명에 비하여 위암 발생률이 유의한 차이가 없었다. 이 연구 결과, 일반인을 대상으로 하여서는 위암 예방을 위하여 *H. pylori*를 검사하고 치료하는 것은 아직 근거가 없다고 할 수 있다. 이 연구의 가장 큰 단점은 참여자의 평균 연령이 42세여서 위암 발생의 가능성이 낮은 집단이라는 것이다. 일반인을 대상으로 하는 연구는 이 연구보다 훨씬 많은 대상자를 enroll하여 장기간 진행하여야 하는 것으로 생각된다. 고위험을 대상으로 한 2008년 일본에서 시행한 연구에서는 544명의 조기위암 환자에서 내시경 절제를 시행한 후에 헬리코박터를 제거하는 경우에 이시성 위암 발생을 줄일 수 있다는 보고를 하였다(Fukase et al. Lancet 2008). 이 연구는 *H. pylori* 치료가 위암을 예방한다는 것 일차 목적으로 시행하여 예방효과를 증명한 처음이자 유일한 연구이다. 이 연구는 다기관 연구였다는 장점이 있지만, 맹검이 시행되지 않은 open label의 연구라는 단점이 있고, 추적기간이 36개월로 위암 발생을 보기에는 짧았다. 연구 내용을 자세히 살펴보면 위암발생이 통계적으로 유의한 차이가 있었지만, 대부분의 발생율의 차이는 1년 이내에 발생한 위암에 의해서 나오는 것으로 보인다. 따라서, 장기간 추적을 하는 경우에 위암발생을 예방한다고 결론을 내리기에 문제점이 있는 연구였다는 지적이 있다.

본 연구는 국내 다기관 연구[대한 상부위장관 헬리코박터학회 및 7개 정도의 종합병원(경북대학교병원, 국립암센터, 부산대학교병원, 의정부 카톨릭대학교병원/St. Mary's 병원, 전남대학교 병원, 중앙대학교 병원 참여, 한림대학교 강동성심병원 참여예정)]로 진행하여 연구 결과의 일반화 및 신뢰성을 높이고, 국제암연구소(IARC) 참여하에 공동연구로 진행하여 국제적인 영향력을 지닐 수 있는 연구로 계획되었으며, 11000명 정도의 대상자와 10년에 걸친 충분한 추적관찰 기간을 통하여 기존의 연구들이 가지고 있는 제한점들을 보완하였다. 또한, 재균율이 높은 비스무스를 포함한 4제 요법 (위산분비억제제, 항생제 2가지)을 치료법으로 계획하였다.

연구자들은 첫 1년간의 연구 기간 동안 국제암연구소와 같은 신빙성 있는 국제기관과의 협력체계를 구축하였고, 국내의 7개 대학병원에서의 장기간에 걸친 대규모 다기관 연구를 진행하기 위한 토대를 마련하였다. 이를 바탕으로 현재 5개의 기관에서 대상자를 screening 및 등재를 시행하고 있으며 추가로 2개 기관의 IRB 심의가 통과되면 연구의 진행이 더 원활하게 될 것으로 생각된다. 향후 2년간 더 대상자를 enroll하여야 하며, 이들을 대상으로 10년간 follow-up을 하여야 하는 대규모 연구이므로, 연구의 연속성과 data 수집 등이 중요하며, 전문적인 support가 있어야 할 것으로 생각된다. 향후에 대상자 enroll을 촉진하기 위하여 study site의 추가, 연구의 적극적인 홍보 등을 적극적으로 검토하여야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 최종 결과를 통하여 일반 인구에서 헬리코박터 치료가 위암을 예방할 수 있는지를 확인하여 위암예방을 위한 세계적인 지침을 줄 수 있는 중요한 근거를 제시할 것으로 생각된다. 또한, 집단적인 예방 치료에 따를 수 있는 항생제 부작용, *H. pylori* 감염 치료 후 악화되거나 발생할 수 있다고 추정되는 다른 질환들(비만, 당뇨, 혈관질환, 치매, 천식, 식도질환, 기타 암 등)의 발생을 확인하여 부작용 측면에서도 선택할 수 있는 전략인지 제시 할 수 있는 impact가 큰 중요한 연구이다.

#### 4. 연구성과 및 목표달성도

##### (1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청 (첨부 4.)

논문명	저자 (저자구분 <sup>1)</sup> )	저널명(IF.)	Year: Vol(No):Page	구분 <sup>2)</sup>	지원과제번호 <sup>3)</sup>
Characteristics of gastric cancer according to <i>Helicobacter pylori</i> infection status	교신저자	3.627	2014; 29(9):1671-1677	국외 SCI	1311240

- 1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동
- 2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등
- 3) 지원과제번호(Acknowledgement)
  - 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 <sup>1)</sup>	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표	달성내용	달성도(%)	
			연차	최종
위암 발생 위험이 높은 우리나라의 40-60세의 성인을 대상으로 H. pylori 제균 치료를 했을 시 추후 위암발생률이 낮아지는지를 확인함.	IRB 통과	· 국립암센터 - 통과일: 2013.12.16. - IRB번호: NCCCTS-13-716	90	
	다기관연구의 기반 구축	· 국제암연구소(IARC) - 통과일 : 2014.02.21. · 경북대병원 - 통과일 : 2014.02.17. · 중앙대병원 - 통과일 : 2014.04.07. · 부산대병원 - 통과일 : 2014.02.10. · 전남대병원 - 통과일 : 2014.04.29. · 가톨릭대학교 의정부성모병원 - 통과일 : 2014.10.01. · 한림대 강동성심병원 - 1차보완심의중 : 2014.09.23.	90	
	국제암연구소(IARC)와 국제협력 연구기반 구축	· 국제암연구소와 합의각서(MOU) 체결 - 체결일: 2014.03.04.	100	
	약제선정 및 제작	· 10-day Bismuth quadruple therapy 선정 및 동일한 외형의 placebo 제작	100	
	대상자 contact, 선별	· 대상자 contact: 5,633 명	55.7	
	1차년도			

	검사, 선정 및 무작위 배정 (Screening 150명/월)	· Screening: 418 명 (목표치 750명) · Enroll: 395 명 · 무작위 배정: 197 명 · H. pylori 비감염군: 198 명	
--	------------------------------------	--	--

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
전향적 무작위 대조군 연구의 설계 및 IRB 통과	90 %
다기관 연구의 기반 구축	90 %
국제암연구소(IARC)와 국제 협력 연구기반 구축	100 %
약제 선정 및 제작	100 %
대상 가능자의 선별 검사, 대상자 선정 및 무작위 배정을 통한 연구	55.7 %

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	3	Am J Gastroenterology (SCI IF: 9.213) Helicobacter (SCI IF: 2.993) Alimentary pharmacology and therapeutics (SCI IF: 5.478)
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

우리나라에서 발생률이 가장 높은 위암의 예방을 위해 H. pylori를 치료하는 것이 효과적인지에 관하여 본 연구에서 직접 또는 간접적인 해답을 줄 것으로 생각된다. 또한, 국제암연구소(IARC)

참여하여 공동연구로 진행하여 국제적인 영향력을 지닐 수 있는 연구로 계획되어, 위암을 예방하기 위하여 *H. pylori* 감염을 치료하는 것을 추천할지 여부에 관한 국내 및 국외의 guideline 제시에 결정적 근거로 사용될 수 있다.

## 6. 참고문헌

Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917

Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.

Kato, Mototsugu, Asaka, Masahiro, Kikuch, Shogo. Long-term follow-up study about preventive effect of *H. pylori* eradication for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of primary early gastric cancer. *Gastroenterology* 2012;142:S3

Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.

Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488-492.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646- 664.

Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.

## 7. 첨부서류

### 1) 식약처 연구 승인서

제 30138 호		접수번호 : 20140021495	
<b>임상시험계획 승인서</b>			
신청인	성 명	최일주	
	명 칭	국립암센터	
	소재지	경기도 고양시 일산동구 일산로 323 국립암센터	
임상시험의 제목	별첨		
임상시험의 단계	3상		
제품명(코드명)	①란스톤 캡슐②데놀 정③씨제이 후라시닐정④테라사이클린캡슐	성분명(코드명)	①란스프라졸②구연산비스마스칼름③메트로니다졸④테트라사이클린
원료약품 및 그 분량	별첨		
제형 및 성상	경질 캡슐, 과립&정제, 필름코팅정, 정제, 미분류, 경질 캡슐, 정제 별첨		
제조방법	별첨		
저장방법 및 사용(유효)기간	별첨 국내허가의약품과 동일(란스톤 캡슐, 데놀 정, 씨제이 후라시닐정, 테라사이클린 캡슐)		
기준 및 시험방법	별첨		
제 조 원	전공정위탁제조(제조자), 국내허가의약품과 동일(란스톤 캡슐, 데놀 정, 씨제이후라시닐 정, 테라사이클린 캡슐), 대한민국, .		
불 임 : 임상시험계획서 약사법 제34조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조 제4항에 따라 위와 같이 승인합니다. 2014년 04월 10일 식품의약품안전처장			



2) DSMB meeting (2014.04.21.-22.)

① 일정보

International Agency for Research on Cancer



1<sup>st</sup> Meeting of the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) for the study<sup>↕</sup>  
 "Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention in Korea: A randomized controlled clinical trial"<sup>↕</sup>

21 -22 April 2014<sup>↕</sup>  
 National Cancer Center, Goyang, Korea<sup>↕</sup>

[Provisional] Agenda<sup>↕</sup>

Day 1 (21 April 2014)

Time <sup>↕</sup>	Items <sup>↕</sup>	Participants <sup>↕</sup>
09:30 - 09:45 <sup>↕</sup>	Registration <sup>↕</sup>	
09:45 - 10:00 <sup>↕</sup>	Presentation of the DSMB members and participants <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
10:00 - 10:15 <sup>↕</sup>	Welcome by the NCC President <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
10:15 - 10:45 <sup>↕</sup>	Study protocol presentation (RH) <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
10:45 - 11:00 <sup>↕</sup>	Coffee break <sup>↕</sup>	
11:00 - 11:30 <sup>↕</sup>	Status report (IJC) <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
11:30 - 12:00 <sup>↕</sup>	DSMB Terms of Reference (Chair) <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
	<b>Closed session:</b> <sup>↕</sup> * Pertinence and scientific soundness <sup>↕</sup> * Data and specimen collection <sup>↕</sup> * Diagnostic procedures <sup>↕</sup> * Safety assessments <sup>↕</sup> * Miscellaneous <sup>↕</sup>	DSMB members and study statistician <sup>↕</sup>
12:00 - 13:00 <sup>↕</sup>		
13:00 - 14:00 <sup>↕</sup>	Lunch <sup>↕</sup>	
14:00 - 15:00 <sup>↕</sup>	<b>Closed session:</b> DSMB review of the study <sup>↕</sup>	Only DSMB members <sup>↕</sup>
15:00 - 15:30 <sup>↕</sup>	Coffee break <sup>↕</sup>	
15:30 - 16:00 <sup>↕</sup>	DSMB members and PI discussion on the study protocol <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
16:00 - 17:00 <sup>↕</sup>	<b>Closed session:</b> DSMB discussion on final recommendations * Preparation of minutes <sup>↕</sup>	Only DSMB members <sup>↕</sup>

Day 2 (22 April 2014)<sup>↕</sup>

Time <sup>↕</sup>	Items <sup>↕</sup>	Participants <sup>↕</sup>
10:00 - 11:00 <sup>↕</sup>	Completion of the minutes of the DSMB meeting <sup>↕</sup>	Only DSMB members <sup>↕</sup>
11:00 - 12:00 <sup>↕</sup>	DSMB final recommendations to study investigators <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
12:00 - 12:15 <sup>↕</sup>	Closure of the meeting <sup>↕</sup>	All <sup>↕</sup>
12:15 - 14:00 <sup>↕</sup>	Lunch <sup>↕</sup>	
14:00 - 16:00 <sup>↕</sup>	Tour of the NCC study site <sup>↕</sup>	

② 참석자 명단

International Agency for Research on Cancer



Data and Safety Monitoring Board (DSMB) for  
 "Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention in Korea: A randomized controlled clinical trial"  
 21-22 April 2014  
 National Cancer Center  
 Korea

(PROVISIONAL) LIST OF PARTICIPANTS

**Dr. John Crowley**  
 President and CEO of Cancer Research and Biostatistics (CRAB)  
 1738 Minor Ave STE 1900  
 Seattle, WA 98101-1468  
 Tel: +1 206 652 9711  
 Fax: +1 206 652 4612  
 E-mail: john@crab.org

**Dr. Jae Won Lee**  
 Department of Statistics  
 Korea University  
 5-1 Anandong Sungbuk-gu  
 Seoul 136-701  
 Korea  
 Tel.: +82 2 3290 2237  
 Fax: +82 2 924 9895  
 E-mail: jaew@korea.ac.kr

**Dr. E. Robert Greenberg**  
 Fred Hutchinson Cancer Research Center  
 E-mail: E.Robert.Greenberg@dartmouth.edu

**Dr. Paul Moayyedi**  
 Department of Medicine  
 Health Sciences Centre, Room 3N51D  
 McMaster University  
 1200 Main St. West  
 Hamilton, ON L8N 3Z5  
 Canada  
 Tel.: +1 905 525 9140 x 25679  
 E-mail: moaywep@mcmaster.ca

**Dr. Dong Ho Lee**  
 Department of Internal Medicine,  
 Seoul National University Bundang Hospital  
 Seoul National University College of Medicine,  
 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si  
 Gyeonggi-do, 463-707  
 Korea  
 Tel: +82 31 787 7005  
 Fax: +82 31 787 4051  
 E-mail: dhl@ln@snuh.org

**Dr. Julie Parsonnet**  
 (to be connected via video conference)  
 Stanford School of Medicine  
 Department of Medicine  
 Stanford University Medical Center  
 300 Pasteur Drive, Mail Code: 5107  
 Stanford, CA 94305-5107  
 The USA  
 Tel: +1 650 725 4561  
 Fax: +1 650 725 3584  
 E-mail: parsonnet@stanford.edu

NCC Secretariat

**Il Ju Choi**  
 Center for Gastric Cancer  
 E-mail: ij1224@ncc.re.kr

**Su Youn Nam**  
 Center for Cancer Prevention & Detection  
 E-mail: mascha@ncc.re.kr

**Chan Gyoo Kim**  
 Center for Gastric Cancer  
 E-mail: gise@ncc.re.kr

**Young-Il Kim**  
 Center for Gastric Cancer  
 E-mail: j1996@ncc.re.kr

**Jong Yeul Lee**  
 Center for Gastric Cancer  
 E-mail: jylee@ncc.re.kr

**Eun Kyung Kim**  
 Center for Gastric Cancer  
 E-mail: 21664@ncc.re.kr

**Myeong-Cheri Kook**  
 Center for Gastric Cancer  
 E-mail: mcsk@ncc.re.kr

**IARC Secretariat**  
**Karima Abdeljawad**  
 EDP/PI  
 E-mail: abdeljawad@iarc.fr

**Byung Ho Nam**  
 Biostat Biometric Research Branch  
 E-mail: byungho@ncc.re.kr

**Rolando Herrero**  
 EDP/PI  
 E-mail: herrero@iarc.fr

**Kui-Son Choi**  
 Cancer Early Detection Branch  
 E-mail: ksc@ncc.re.kr

**Jin Young Park**  
 EDP/PI  
 E-mail: parkjy@iarc.fr

**Jae Kwan Jun**  
 Cancer Information & Education Branch  
 E-mail: jkjun@ncc.re.kr

**Yeol Kim**  
 Cancer Early Detection Branch  
 E-mail: jkhs@ncc.re.kr

**Young-Joo Won**  
 Cancer Registration & Statistics Branch  
 E-mail: yjwon@ncc.re.kr

**Jeong Seon Kim**  
 Cancer Risk Appraisal & Prevention Branch  
 E-mail: jskim@ncc.re.kr

3) 국제암연구소와의 연구협약서

International Agency for Research on Cancer



**MEMORANDUM OF AGREEMENT  
FOR JOINT RESEARCH ACTIVITIES AND ACADEMIC INTERCHANGES**

Reference: [MOA/PRI/2014/03]

Between

**International Agency for Research on Cancer, Prevention and Implementation Group**  
(Hereinafter referred to as "IARC")

Address: 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon cedex 08, France  
Contact: Dr Rolando Herrero, Group Head

and

**National Cancer Center, Republic of Korea**  
(Hereinafter referred to as "NCC")

Address: 323 Ilsanro, Ilsandong-gu, 410-769 Goyang-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea  
Contact: Dr Il Ju choi, Chief, Gastric Cancer Branch

**1. Preamble**

The NCC and the International Agency for Research on Cancer, Prevention and Implementation Group (IARC), collectively referred to hereinafter as the "Parties", share an interest in a range of research topics in the area(s) of gastric cancer prevention. The Parties have collaborated successfully in the past through joint research activities and academic interchanges, and are convinced of the importance of further strengthening and broadening the scope of this collaboration. The present Memorandum of Agreement (MoA) aims at establishing the general framework for implementing and expanding such joint activities.

**2. Description of the joint activities**

The Parties agree that their mutual goal is to promote and conduct high-quality research to strengthen the evidence-base that underpins gastric cancer prevention and control. Subject to their respective missions and statutes, the Parties hereby undertake to collaborate in the following project as more fully described in Annex 1:

'Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention in Korea: A randomized controlled clinical trial'


The proposed activities will be based on the programmes offered at either of the Parties, and will be progressively developed as resources and opportunities become available.


The Parties agree that any joint research under this MoA will be conducted in compliance with applicable rules and regulations, in particular with regard to ethics, research on human subjects and laboratory safety principles. The Parties will consult the NCC and IARC Ethics Committees on specific issues arising within the framework of this MoA.

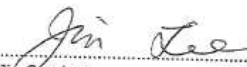
Accepted and signed on behalf of the Parties in two (2) originals:

Accepted on behalf of  
**National Cancer Center (NCC):**

Accepted on behalf of  
**International Agency for Research on  
Cancer (IARC):**

  
.....  
Dr Il Ju Choi,  
Head, Center for Gastric Cancer  
Date: March 4th, 2014

  
.....  
Rolando Herrero,  
Group Head, PRI  
Date: 27-2-14

  
.....  
Dr Jin Soo Lee,  
President  
Date: March 4, 2014

  
.....  
Dr Christopher Wild,  
Director  
Date: 04/03/14

#### 4) 성과 논문표지

#### GASTROENTEROLOGY

### Characteristics of gastric cancer according to *Helicobacter pylori* infection status

Hee-Won Kwak, Il Ju Choi, Soo-Jeong Cho, Jong Yeul Lee, Chan Gyoo Kim, Myeong-Cherl Kook, Keun Won Ryu and Young-Woo Kim

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Gyeonggi, Korea

#### Key words

atrophy, gastric cancer, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia.

Accepted for publication 6 March 2014.

#### Correspondence

Dr Il Ju Choi, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsan dong-gu, Goyang, Gyeonggi 411-769, South Korea. Email: cij1224@ncc.re.kr

Conflict of interest: There is no potential conflict of interest for each of the authors.

#### Abstract

**Background and Aims:** The definition and incidence of gastric cancer (GC) without *Helicobacter pylori* (Hp) infection varies between studies. The aim of our study was to compare the characteristics of GC according to Hp infection status.

**Methods:** We evaluated the presence of Hp infection in 1833 GC patients with rapid urease tests, serology examinations, and histological evaluations. GC was classified as GC with current Hp infection (HpC-GC), GC with past Hp infection (HpP-GC), and GC not associated with Hp infection (HpN-GC). HpP-GC was defined as GC without current infection but with a positive serology test, glandular atrophy, and/or intestinal metaplasia. HpN-GC was defined as GC with negative Hp test results and no histological changes.

**Results:** The numbers of HpC-GC, HpP-GC, and HpN-GC were 1378 (75.2%), 412 (22.5%), and 43 (2.3%), respectively. Among GCs without current infection, 90.5% (412/455) were associated with HpP-GC. HpP-GCs were more common in older and male patients, had an increased incidence of synchronous cancer, and less frequently had a diffuse-type histology than HpC-GCs. HpN-GCs were more common in younger, female patients; had a higher proportion of diffuse-type cancers; and more frequently showed distant metastasis than HpP-GCs. In the 40s, the proportion of HpP-GCs with diffuse-type histology (41.9%) was lower than that of HpC-GCs (60.3%) ( $P=0.016$ ). The difference was also significant in the 50s (29.1% vs 40.1%, respectively,  $P=0.004$ ).

**Conclusions:** Most GCs in Korea without current Hp infection showed evidence of past Hp infection. The proportion of GCs with diffuse-type histology decreased in patients with past infection.