

## 위암과 위산도

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

이상인·박영숙·강한결·문영수  
이광재·홍사준·김영수  
합기백·김진홍·조성원

### Gastric Carcinoma and Gastric Acidity

Sang In Lee, Young Sook Park, Han Keul Kang, Young Soo Moon  
Kwang Jae Lee, Sa Joon Hong, Young Soo Kim, Ki Baik Hahm  
Jin Hong Kim and Sung Won Cho

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Based on the known relation slvp between gastric carcinoma and achlorhydria, gastric juice analysis was performed on 47 patients with gastric carcinoma diagnosed by gastrofiberscopy with gastric biopsy, in order to find the relationship of tumor location, gross findings, gut hormone such as gastrin and somatostatin, serum and gastric juice CEA, gastric juice nitrite and gastric acid secretion.

According to gastric acidity, there were no significant differences in age, sex, serum gastrin and somatostatin, serum CEA and gastric juice nitrite. But gastric juice CEA was increased significantly in patients with achlorhydria compared to in patients with normal acidity. In patients with low acidity and achlorhydria, gastric carcinoma was located mainly in the upper stomach compared with tumors in patients with normal acidity, which involved mainly the mid-to-lower stomach.

These findings suggest that the location of tumor may be related to gastric acid secretion and achlorhydria was not the causative factor of gastric cancer, but rather a secondary phenomenon of tumor invasion to the gastric acid secreting area.

**Key Words:** Gastric carcinoma, Gastric acidity, Achlorhydria, Nitrite, CEA

## 서 론

위암의 발생원인은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않다. 유전적인 소인을 비롯하여 여러가지 가능성있는 원인이 제시되고 있으며, 그중 환경적 인자가 중요하게 알려져 있다<sup>10,16</sup>. 지역에 따라서 발생빈도에 차이가 많으며, 음식의 차이가 역학적으로 논의되고 있다<sup>1,33</sup>. 소금에 절인 짠 음식, 불에 태운 고기나 생선이 위암의 발생과 밀접한 관계를 갖고 있으며, 반대로 신선한 야채나 과일을 포함한 비타민 A, C 등은 위암발생을 억제한

다고 한다. 위산분비가 낮은 경우에 위암이 잘 발생된다고 오래전부터 알려져 왔다<sup>4,15</sup>. Correa 등은<sup>5-8</sup> 위산분비가 pH 5 이상인 경우 위산의 살균력이 떨어짐으로써 위장내에 세균이 증식되어 음식물중에 포함된 nitrate를 nitrite로 환원시킴으로써 발암물질인 nitroso 화합물을 많이 형성하여 위암을 일으킬수 있다고 설명하였다. 여기에 Helicobacter pylori균이 중요한 역할을 할 가능성이 높으며,<sup>11,12,24,25</sup> 비타민 C결핍이나 담즙의 위내 역류도 관여하리라고 예측하고 있다.

위암환자에서 위산도를 측정하여 위암과 위산도와와의 관계를 알아보고, 위산도에 따른 nitrite농도변화를 관찰하였다. 또한 위산에 영향을 미치는 소화관 홀몬중 대표적인 gastrin과 somatostatin을 측정하여 위산에 따른 위암환자에서 차이가 있는지와, 위액내의 CEA와 혈청

저자연락처: 이상인, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학교 의과대학 소화기내과, Tel (0331) 219-6939

CEA와의 변화를 알아 보았다.

### 연구대상 및 방법

연구대상은 상부위장관 내시경검사에 의한 위조직생검 또는 수술로 병리조직검사상 위암으로 확진된 47명을 대상으로 하였다. 연령은 31세에서부터 71세까지로 평균연령이 52세이었다. 남자가 34명이었으며, 여자가 13명이었다. 위액검사를 47명 전예에서 시행하였다. 위액검사를 하기 위하여 검사전날 자정부터 적어도 6시간이상 금식하였다. 가급적이면 제산제, H2 길항제, 위운동 촉진제등의 약물은 투약을 피하였다. 위장내로 L-튜브를 삽입하여 위전정부의 대만부 근처에 위치하여 위액이 잘 흡인되는 지를 확인하였다. 삼관을 하여 위내에 있는 위액을 전부 뽑아낸 후 30분동안 위액을 채취하여 기초 위액분비(BAO 30분)로 하였다. 채취한 위액중 10cc를 검사용 튜브에 보관하였다. 1시간단위로 계산하기 위하여 상기 기초 위액분비를 2배하였다. 그 후 합성 pentagastrin 6 µg/kg을 둔부 또는 상박에 근주하였다. 주사 후 15분 간격으로 4번, 1시간 동안 위액을 채취하여 최대 위액분비(PAO)로 하였다. 각각 전체용량을 측정하고 10cc를 검사용 튜브에 보관하였다. 위액을 채취하자마자 pH 측정기를 사용하여 0.1N NaOH로 pH 7.0에 맞추어서 위액내의 산도(free HCl)를 측정하였다. 위액내의 nitrite의 농도는 Ruddell등<sup>28</sup>의 방법에 따라서 분광광도계(spectrophotometer)를 이용하여 450 nm에서 판독하여 산출하였다. 위액내의 CEA는 방사선면역측정법으로 측정하였다. 위액검사를 시작하기 직전에 10cc를 채혈하여 혈청을 분리하였다. 혈청내의 gastrin, somatostatin, CEA 는 방사선면역측정법으로 측정하

였다. 산출한 위산도에 따라서 10 mEq/L이상인 경우를 정상 위산분비(normal acidity)군, 위산이 분비되지만 10 mEq/L미만인 경우를 저 위산분비(low acidity)군, 위산이 전혀 측정되지 않은 경우를 무산증(achlorhydria)군으로 분류하였다. 각군간에 위암의 병변부위, 혈청 gastrin, somatostatin 및 CEA, 위액내의 nitrite농도 및 CEA를 비교하였다.

위암의 병변부위는 위를 유안적으로 3등분하여 위저부를 포함한 상부(C), 위체부에 해당하는 중부(M), 전정부위인 하부(A)로 구분하였다. 상부, 중부 및 하부에 서로 광범위하게 병변이 위치할 경우에는 중부와 하부에 있더라도 상부에도 같이 있으면 상부로 분류하였으며, 하부에 있더라도 중부에도 병변이 있으면 중부로 분류하였다. 각군간의 통계처리는 Student's test를 사용하였다.

### 결 과

위산도에 따라서 분류한 결과 총 47명의 위암환자중에서 정상 위산분비군 16명, 저 위산분비군 16명, 무산증군 15명이었다. 정상 위산분비군, 저 위산분비군 및 무산증군간의 연령, 성별, 혈청 gastrin, 혈청 somatostatin, 혈청 CEA, 위액 CEA, 위액 nitrite농도를 비교한 결과는 Table 1과 같다. 연령 및 남녀비는 각군간에 차이가 없었다.

혈청 gastrin치는 정상 위산분비군에서 93.39 ± 14.09 pg/ml, 저 위산분비군에서 94.84 ± 21.22 pg/ml, 무산증군에서 193.2 ± 68.7 pg/ml로 무산증군에서 정상 및 저 위산분비군에 비하여 증가된 경향을 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다. 혈청 somatostatin는 무산증군에서 약

**Table 1.** Gastric analysis in relation to gut hormone and gastric juice nitrite in 47 patients with gastric carcinoma

	Achlorhydria	Hypochlorhydria	Normochlorhydria
No. of patients	15	16	16
Age	54.8 ± 2.60	50.75 ± 2.96	50.4 ± 3.04
Sex(M:F)	9 : 6	13 : 3	12 : 4
Gastrin(pg/ml)	193.2 ± 68.70	94.84 ± 21.22	93.39 ± 14.09
Somatostatin(pg/ml)	67.2 ± 12.52	55.8 ± 3.94	53.6 ± 7.44
G.J Nitrite( µ/M)	28.14 ± 4.45	18.82 ± 3.69	22.57 ± 8.15
Serum CEA(ng/ml)	17.25 ± 13.37	16.56 ± 9.96	8.88 ± 5.44
GJ CEA(ng/ml)	127.02 ± 10.36	103.01 ± 21.77	53.92 ± 16.46*

mean ± S.E. \*P<0.05, vs achlorhydria

**Table 2.** Gastric analysis in relation to pathologic findings in 47 patients with gastric carcinoma

		Achlorhydria(%)	Hypochlorhydria(%)	Normochlorhydria(%)
Tumor Location	C	10(66.7)	3(6.3)	2(12.5)
	M	3(20.0)	10(62.4)	6(37.5)
	A	2(13.3)	3(6.3)	8(50.0)
Borrmann	I	1	1	1
	II	2	9	7
	III	9	6	5
	IV	2		
EGC	I	1		
	Ic	1	1	3

C: upper, M: middle A: lower, EGC: early gastric cancer

간 증가되었으나 각군간에 유의한 차이가 없었다. 혈청 CEA는 개인차가 심하여 통계적인 의의는 없었으나 정상 위산분비군에 비하여 저 위산분비군과 무산증군에서 평균치가 높았다. 혈청 CEA치가 5 ng/ml 이상으로 증가된 경우는 정상 위산분비군 3명, 저 위산분비군 5명, 무산증군 4명으로 위산도에 따라서 차이가 없었다.

위액내의 CEA치는 정상 위산분비군에서  $53.92 \pm 16.46$  ng/ml로써 저 위산분비군의  $103.01 \pm 21.77$  ng/ml과 무산증군의  $127.02 \pm 10.36$  ng/ml에 비하여 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 낮았다. 위액 CEA치가 100 ng/ml 이상으로 증가된 경우가 각각 4명, 6명, 8명이었다. 위액의 nitrite 농도는 정상 위산분비군에서  $23.57 \pm 3.15$  uM, 저위산분비군에서  $18.82 \pm 3.69$  uM, 무산증군에서  $28.14 \pm 4.45$  uM으로 세군간에 차이가 없었다. 위암의 육안적 분류와 병변의 위치에 따른 각군간의 비교는 Table 2와 같다.

위암의 병변부위는 정상 위산분비군에서는 상부 2명 (12.5%), 중부 6명 (37.5%), 하부 8명 (50%), 저 위산분비군에서는 상부 3명 (6.3%), 중부 10명 (62.4%), 하부 3명 (6.3%), 무산증군에서는 상부 10명 (66.7%), 중부 3명 (20%), 하부 2명 (13.3%)으로써 위산도가 낮을수록 병변의 위치가 하부에 비하여 상부에 위치하였다. 조기 위암 및 진행위암의 육안적 분류에 따라서는 각군간에 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

위산과 위암과의 관계에 대해서는 이미 오래전부터 논의되고 있다. 내시경검사가 활발히 시행되지 못하던 시절에는 방사선검사상 위궤양이 의심되면 악성인지

양성인지를 구별하기 위해 위액검사에 의한 위산도의 측정이 감별방법의 하나가 된적이 있었다. 위액검사상 위산분비가 정상이상이면 양성 위궤양의 가능성을 시사하고 정상이하이거나 특히 위산이 전혀 분비되지 않는 무산증인 경우에는 악성 위궤양 즉 위암으로 진단하기도 하였다. 그러나 양성 위궤양환자에서도 오히려 정상인보다도 위산분비가 낮은 경향을 보이며 환자마다 위산도의 차이가 많아, 일률적으로 위산도만 가지고 위암질환을 감별진단할수 없다. 요즘에는 내시경검사를 손쉽게 시행할수 있으므로 위궤양의 감별진단을 위하여 위액검사를 시행하지 않는다.

또한 무산증인 경우 위암이 아니더라도 악성 빈혈과 단순한 위축성 위염을 비롯하여 고령자에서도 나타날 수 있지만 다른 질환에 비하여 위암환자에서 위산분비가 정상인에 비하여 감소하거나 전혀 분비되지 않는 경우가 현저하게 많다. 위암환자에서는 공복시 무산증 (fasting achlorhydria)이 약 65%로 높은 데 반하여 같은 연령의 정상인에서도 15~25%정도에서 있을 수 있다. Pentagastrin으로 자극한 후에도 위산분비가 전혀 되지 않는 무산증 (true achlorhydria)은 위암환자의 20~25% 미만으로 알려져 있으며, 본 연구에서는 47명중 15명으로 31.9%를 차지하였다.

위산분비가 정상적으로 분비되지 못하거나 무산증인 경우 어떻게 위암이 잘 발생할수 있을 것인가에 대한 연구는 매우 많다<sup>19,20,29,31</sup>. 가장 신빙성있게 받아들여지는 가설은 위산분비가 떨어지면 위강내에 세균의 번식이 왕성하게 됨으로써 이들 세균에 의해 nitrite의 생성이 많아진다는 것이다<sup>18</sup>. Nitrite물질은 음식물에 있는 단백질성분인 amine 및 amide등과 결합하여 nitroso 화

합물인 nitrosoamine과 nitrosoamide를 형성한다<sup>22,27</sup>. 이러한 nitroso 화합물은 인체에서 단정적으로 암을 유발시킨다는 보고는 없다 하더라도 동물실험에서는 위암을 유발시킬수 있는 발암물질로 작용한다<sup>21,30</sup>. 콜롬비아에서의 역학연구에서는 토양과 음료수내에 nitrite농도가 높은 지역일수록 위암발생이 높게 나왔으나<sup>9</sup>, 영국에서는 양자간에 유의한 상관관계가 없다고 보고되어<sup>2</sup> 논란의 여지가 있다. Ruddell등<sup>28</sup>은 위암환자에서 위궤양환자 또는 정상인에서보다 위액내의 nitrite농도가 증가되었다고 보고하였으나 전향적인 연구가 아니므로 인과관계가 확실한지 우연한 결과인지의 의문점이 있다. 즉 정상인에서는 위액의 nitrite농도가 2 $\mu$ M로 매우 낮으나 위암환자에서는 38.8 $\mu$ M으로 현저하게 높았다고 한다.

Hall등<sup>13</sup>은 위암환자에서 위강내에 세균의 증식과 nitrite농도의 증가를 관찰하였으나 위의 pH와 nitroso화합물과는 상관관계가 없다고 하였다. 본 연구에서도 위암환자에서 위액의 nitrite농도의 평균치가 20 $\mu$ M이상으로 높았으나, 위산도에 따른 차이는 없었다. Nitrite측정은 검체의 보관방법이나 검사기술의 숙련도를 포함하여 여러가지 인자에 영향을 받을 수 있으므로 좀더 많은 예수에 대해 검사하고 정상인을 포함한 다른 위장 질환에서도 비교검사해 보아야 결론을 내릴 수 있을 것이다. 위산 분비에 관여하는 소화관호르몬중 위장에서 분비하는 gastrin과 somatostatin이 위암의 발생에 미치는 영향은 아직도 잘 알려져 있지 않다. 일반적으로 위산 분비가 낮은 경우에 생리적으로 gastrin 분비가 증가된다<sup>26</sup>. 본 연구에서도 무산증군에서 혈청 gastrin치가 높았으나 환자마다 차이가 많아 통계적인 유의성이 없었다.

혈청 CEA는 대장암환자보다는 덜 증가한다고 하지만 위암환자의 약 19~35%에서 5 ng/ml이상이라고 알려져 있으며, 절제 가능한 위암환자에서는 15%에서만 증가하는데 반하여 절제 불가능한 진행 위암환자에서는 48%에서 증가한다고 한다<sup>32</sup>. 본 연구에서도 위산도에 따른 평균 혈청 CEA치는 유의한 차이가 없었으며, 5 ng/ml인 경우가 정상 위산분비군 3명, 저 위산분비군 5명, 무산증군 4명으로 47명중 12명(25.5%)이었다. 위액 CEA는 Nitti등<sup>23</sup>의 보고에 의하면 100 ng/ml이상으로 증가된 경우가 위암환자에서 88%를 차지하였으나 위축성 위염에서도 89%였고 양성 위궤양에서도 54%로써 위암환자에서 특이한 소견은 아니라고 하였다. 일반적으로 조기위암이나 진행위암의 50%이상에서 위액 CEA가 증가한다고 하며, 혈청에서 보다 위액의 CEA가 위암진단에 더 예민하다고 하나 실제 임상에서 유용성은 별로

없다<sup>3,14</sup>. 본 연구에서는 100 ng/ml이상인 경우가 47명중 18명으로 타 보고에 비하여 낮았으며, 무산증군의 평균치가 127.02 $\pm$ 10.36 ng/ml로써 정상 위산분비군의 53.92 $\pm$ 16.46 ng/ml에 비해 유의하게 높았다.

위암의 병변부위를 위산도에 따라 분석한 결과 위산도가 낮을 수록 위저부를 포함하는 위상부에 위치하는 경향이였으며, 반대로 위산도가 정상인 경우는 전정부를 포함하는 위하부에 위치하는 경향이였다. 무산증 내지는 저 위산분비군에서는 위산을 분비하는 벽세포가 있는 위상부를 침범하였으며, 위산분비가 정상인 위암환자에서는 암이 발생한 부위가 위산을 분비하지 않는 위하부가 대부분이었다. 이러한 결과는 위산분비가 낮거나 무산증인 경우에 위암이 잘 발생한다기 보다는 어떠한 원인에 의하여 위암이 발생하게 되면, 병변부위가 위산을 분비하는 부위이면 위산분비가 적게되고 위산을 분비하지 않는 부위에 암이 발생하면 위산분비는 정상인 것으로 생각된다. 즉 암발생에 있어서 낮은 위산도는 일차적인 원인인자가 아니라 암조직에 의하여 위산분비세포의 파괴 정도에 따른 이차적인 현상을 시사한다. Lamberts등<sup>17</sup>도 장기간 omeprazole투여로 위산분비를 억제하여 거의 무산증상태를 상당기간 유지시킨 경우에도 장상피화생과 같은 위암의 전구병변을 발견할 수 없었으므로 무산증 자체만으로는 위암을 일으키는 충분한 조건이 되지 못한다고 알려져 있다. 조기암과 진행암 사이에서도 위산도에 따른 차이가 없었으며, 진행암에서 육안적인 분류상에서도 차이가 없었다.

구미 선진국에서는 위암의 발생이 현저히 줄어들고 있으며<sup>34</sup> 이는 역사적으로 냉장고가 사용되면서부터 알려져 있다. 즉, 소금에 절인 음식을 먹다가 냉장고의 사용으로 인하여 신선한 야채와 과일의 섭취가 늘고 절인 음식이 줄어들게 되어 발암물질이 감소되고 오히려 비타민 A, C 등에 의한 항암효과로써 설명되고 있다. 그러나 점차 위 분문부 및 저부와 같은 위상부에 발생하는 위암이 상대적으로 증가되며 이는 Correa의 가설<sup>5</sup>에 의한 무산증과는 연관이 없이 유전적인 소인 등 다른 각도에서 설명하고 있다. 본 연구의 결과만으로 무산증과 위암 발생사이에 상관관계를 단정하기는 매우 어려우며 좀더 많은 증세를 가지고 위축성 위염과의 관계, 위암의 발생부위에 따른 좀더 면밀한 분석이 필요하리라고 생각된다.

## 결론

위암환자에서 위산분비가 낮은 경향이 있으며 특히

무산증의 빈도가 높기 때문에 위산분비가 정상보다 낮은 경우에 위암이 잘 발생하리라는 가설이 있다. 즉 위산이 낮으면 위액내에 세균의 증식이 많아지고 이로 인하여 위내에 nitrate성분이 nitrite로 환원되어 발암물질로 알려진 nitroso화합물이 증가할 수 있기 때문으로 추론하고 있다. 이에 위암환자에서 위액검사를 시행하여 위산도에 따라서 정상 위산분비군(10 mEq/L 이상), 저 위산분비군(10 mEq/L 미만), 무산증군(true achlorhydria)으로 구분하여 무산증의 빈도가 얼마인지를 알아보고, 각군간에 병변의 부위, 연령, 성별, 혈청 gastrin과 somatostatin, 위액내의 nitrite농도, 혈청과 위액 CEA를 비교하였다. 위액검사시 최대 위산분비능과 무산증을 알기 위해서 pentagastrin 6μg/kg를 근육주사하였다. 정상 위산분비군, 저 위산분비군 및 무산증군간에 연령, 성별, 혈청 gastrin 및 somatostatin, 위액 nitrite농도, 혈청 CEA는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 위액 CEA는 무산증군에서 정상 위산분비군보다 유의하게 높았다.

위암의 병변부위는 정상 위산분비군에서는 상부가 16명중 2명(12.5%)이었으며, 무산증군에서는 상부가 15명중 10명(66.7%)으로써 위산을 분비하는 부위를 침범한 경우에 무산증의 경향을 보였다. 조기위암 및 진행위암의 육안적 분류에 따라서는 각군간에 유의한 차이가 없었다. 이상의 결과로써 위암환자에서 위산도에 따라서 위액내 nitrite농도의 유의있는 차이가 없었으며, 위암발생부위에 따라서 위산도의 차이가 있었다. 이는 위산의 저하가 위암발생을 잘 일으킨다고 볼수 없으며 오히려 위산을 분비하는 부위에 위암이 발생하게 되면 이차적으로 위산의 분비가 감소된다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Armstrong B and Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15: 617-631, 1975
2. Beresford, S. A. A: Is nitrate in the drinking water associated with the risk of cancer in the urban UK? *Int J Epidemiol* 14: 57, 1985
3. Bunn P, Cohen M, Wederlite L, Nugeut JL, Matthews MJ and Minna JD: Simultaneous gastric and plasma immunoreactive plasma carcinoembryonic antigen in 108 patients undergoing gastroscopy *Gastroenterology* 76: 734-741, 1979
4. Calmels S, Bereziat JC and Oshima H, et al: Bacterial formation of N-nitroso compounds from administered precursors in the rat stomach after omeprazole-induced achlorhydria. *Carcinogenesis* 12: 435-439, 1991
5. Correa P, Haenzel W and Cuello C, et al: Gastric pre-

- cancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 50: 4737-4740, 1990
6. Correa P: A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 48: 3554-3560, 1988
7. Correa P: Human gastric carcinogenesis; a multistep and multifactorial process-first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52: 6735-6740, 1992
8. Correa P: The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 2: 437-450, 1983
9. Cuello C, Correa P, Haenzel W, Gordillo G, Brown C, Archer M and Tannenbaum S: Gastric cancer in Colombia: Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 57: 1015, 1976
10. Everson TC. Carcinoma of the stomach. In Everson, T.C., and Cole, W.H.(eds.). *Cancer of the Digestive Tract. Clinical Management*. New York, Appleton-Century-Crofts pp11-73, 1969
11. Forman D, Newell DF and Fullerton F, et al: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer; evidence from a prospective investigation. *BMJ* 302: 1302-1305, 1991
12. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J and Halperin D: The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and pre-neoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 71: 297-301, 1993
13. Hall CN, Darkin D, Brimblecombe R, Cook AJ, Kirkham JS and Northfield TC: Evaluation of nitrosamine hypothesis of gastric carcinogenesis in precancerous conditions. *Gut* 27: 491, 1986
14. Heymer B and Quentmeier A: Biological markers for staging of gastric cancer. in Herfarth, C., and Schlag, P.(eds.). *Gastric Cancer*. New York, Springer-Verlag, pp157, 1979
15. Hoel DG: An overview of the probable consequences of prolonged inhibition of gastric acid secretion. *Res Clin Forums* 12: 169-179, 1990
16. Howson CP, Hiyama T and Wynder EL: The decline in gastric cancer. epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 8:1-27, 1986
17. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E: Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease; gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 104: 1356-1370, 1993
18. Leach SA, Hill MJ: The effects of sustained and profound inhibition of gastric acid production on gut flora. *Res Clin Forums* 12: 139-151, 1990
19. Lechage J and Correa P: Prolonged achlorhydria and gastric neoplasia; is there a causal relationship? *Gastroenterology* 104: 1554-1557, 1993
20. Mirvish SS: The etiology of gastric cancer. *Intragastric*

- nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 71: 629-647, 1983
21. Miwa K, Sasak T, Kitamura H and Miyazaki I: An experimental study on influence of anacidity and hyperacidity of gastric juice on the development of gastric cancer. *일본소화기병학회잡지* 81: 7-15, 1984
  22. Mrvish S: Formation of N-nitroso-compounds:chemistry, kinetics, and in vivo occurrence. *Toxicol Appl Pharmacol* 31: 325-351, 1975
  23. Nitti D, Farine R, Grassi F, Cardin F, Di Mario P, Prccoli T, Vianello F, Farinati F, Favretti F, Lise M and Naccarato R: Carcinoembryonic antigen in gastric juice collected during endoscopy. *Cancer* 52: 2334, 1983
  24. Nomura A, Stemmerman G, Chyov MJ, Kato I, Perez=Perez G and Blaser M: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325:1132-1136, 1991
  25. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DO, et al: Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325: 1127-1131, 1991
  26. Penston J and Wormsley KG: Achlorhydria; hypergastinaemia: Carcinoids-a flawed hypothesis ? *Gut* 28: 488-505, 1987
  27. Reed PI, Haines K and Smith PLR, et al: The gastric juice N-nitrosamines in health and gastrointestinal disease. *Lancet* 2: 550-552, 1981
  28. Ruddell WSJ., Bone ES, Hill MJ, Blendis LM and Walters CL: Gastric juice nitrite: A risk factor for gastric cancer in the hypochlorhydric stomch? *Lancet* 2: 1037-1039, 1976
  29. Sharma BK, Santana IA and Wood EC, et al: Intragastric bacterial activity and nitrosation before, during and after treatment with omeprazole. *Br Med J Clin Res* 289: 717-719, 1984
  30. Sugimura T and Kawachi T: Experimental stomach carcinogenesis. In Lipkin, M., and Good, R.(eds.), *Gastrointestinal Tract Cancer*. New York, Plenum pp327-341, 1978
  31. Svendsen JH, Pahl C, Svendsen LB and Christiansen PH: Gastric cancer risk in achlorhydric patients. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 21: 16-20, 1986
  32. Tatsuta M, Itoh T, Okadas, Yamamura H, Baba Motne and Tamura H: Garcinoembryonic antigen in gastric juice as on aid in diagnosis of early gastric cancer. *Cancer* 46: 2686-2692, 1980
  33. Tuyns AJ, Kaaks R and Haelterman M, et al: Diet and gastric cancer. A case-control study in Belgium. *Int J Cancer* 51: 1-6, 1992
  34. Parkin DM, Larara E and Mulr CS: Estimates of the worldwide frequency of 16 major cancers in 1988. *Int J Cancer* 41: 181-197, 1988
-