

헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료: 국내 및 국외의 진료 지침

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소

최지민 · 김상균

Diagnosis and Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection: Korean and Overseas Guidelines

Ji Min Choi and Sang Gyun Kim

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research proposed revised guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2013. These new guidelines were developed using an adaptation process, and addressed the revised recommendations especially in the changes of indication and treatment of *H. pylori* infection in Korea. They included 19 statements: 11 on the indications for tests and treatment, four for the diagnosis, and four for the treatment. A critical difference between the new and previous guidelines was that the proposed treatment regimen was more detailed, in consideration of the increasing resistance to antibiotics in Korea. Although clarithromycin-containing triple therapy was proposed as the first-line treatment option, per the previous guidelines, a bismuth-based quadruple regimen was also proposed as an effective alternative. In the case of treatment failure following bismuth quadruple therapy, second-line treatment should be based on two or more antibiotics that had not been used previously. Several overseas guidelines – from America, Europe, Canada, Japan, and the Asia-Pacific region – have been published concerning *H. pylori* infection; they indicate regional differences in epidemiology, antibiotic susceptibility, and national health insurance systems. This review compares the guidelines for *H. pylori* infection among these regions. (Korean J Med 2015;89:157-168)

Keywords: *Helicobacter pylori*; Guideline; Diagnosis; Therapeutics

서 론

1998년 대한상부위장관·헬리코박터학회의 전신인 대한 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 연구회에서 “한국인에서의 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료”라는 제목으로 진료지침을 발

표하였던 이래로, *H. pylori*에 관한 연구결과가 축적되면서 *H. pylori* 감염이 위암을 포함한 상부위장관 질환의 중요한 원인으로 주목받아 왔다[1]. 이에 힘입어 국내에서도 건강보험으로 인정되는 제균 치료의 적응증이 확대되었고, 이에 따라 *H. pylori* 제균 치료가 점차 증가하였다[2]. 이러한 배경

Correspondence to Sang Gyun Kim, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea

Tel: +82-2-740-8112, Fax: +82-2-743-6701, E-mail: harley1333@hanmail.net

*This work was supported by a grant from Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine.

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Level of evidence and grade of recommendation

Items	Definitions
Level of evidence	
A. High-quality evidence	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.
B. Moderate-quality evidence	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies.
C. Low-quality evidence	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws, or indirect evidence, or expert's consensus.
Strength of recommendation	
1. Strong recommendation	Recommendation can apply to most patients in most circumstances.
2. Weak recommendation	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values. Other alternatives may be equally reasonable.

RCT, randomized controlled trial.

아래 2009년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관연구학회가 주축이 되어 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료에 대한 진료지침을 개정하여 보급하였으나, 이 진료지침은 근거평가 방법이 체계적이지 못하였고, 국내 전문가 의견을 도출하는 방법에서 객관성이 떨어졌으며, 다학제 참여가 부족하였다는 한계점이 있었다.

최근의 연구 성과에 따르면, 국내에서 *H. pylori* 제균을 위해 양성자 펌프 억제제를 포함한 삼제 요법이 주로 사용된 2005년 이후 40대 미만을 중심으로 *H. pylori* 감염률은 감소하는 양상이며, 재감염률 또한 상대적으로 높지 않다[2-4]. 이러한 변화된 역학적 특성 및 위암과의 높은 연관성을 고려하였을 때 기존의 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료의 적응증, 치료 방법에 대한 재고가 필요하며, 이에 2013년 대한상부위장관·헬리코박터학회의 주도로 개정된 진료지침이 발표되었다[5-11]. 새로운 진료지침은 수용개발(adaptation) 방법을 통해 개정되었으며, 1995년부터 2012년 7월 사이에 발표된 근거 중심의 진료지침 중 국문 또는 영문으로 작성된 지침 등의 조건을 통해 수용 개발의 대상을 선정하였다[12]. 각 지역의 진료지침은 해당 국가 및 지역에서의 *H. pylori*의 역학, 항생제 내성률 및 국가 건강보험 체계 등에 따라 세부 내용에 차이를 보이는데, 이들 중 총 6개의 진료지침 - 2009년 국내 헬리코박터 진료지침, 2007년 American College of Gastroenterology 진료지침, 2012년 Maastricht IV/Florence 진료지침, 2009년 아시아-태평양 진료지침, 2009년 일본 진료지침, 2004년 캐나다 진료지침 - 을 바탕으로 국내 여건에 맞게 개정안을 마련하였다[13-18]. 이에 *H. pylori* 제균 치료의 적응 대상에 대한 지

침 11개, 진단에 대한 지침 4개, 치료에 대한 지침 4개로 총 19개의 권고안을 채택하였고, 권고안마다 근거 수준 및 권고 등급을 같이 제시하였다(Table 1) [19,20]. 새로 개정된 진료지침에서는 과거 제균에 대한 근거가 부족한 것으로 판단되었던 위축성 위염 및 장상피 화생 환자에서도 제균 치료의 필요성이 언급되었으며, 점차 증가하는 국내의 항생제 내성률을 감안하여 제균 치료 방법에도 변화가 있었다. Clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차 제균 치료로서 기존의 삼제요법 대신 이전 진료지침에서는 이차 치료제로 사용이 권고되었던 bismuth 포함 사제요법을 첫 치료로 고려할 수 있게 하였고, bismuth 포함 사제요법에 실패한 경우 기존에 사용되지 않은 항생제 2개 이상을 포함하여 구성하도록 권고하였다.

본고에서는 개정된 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료에 대한 국내 진료지침의 세부 내용 및 대표적인 국외의 6개의 진료지침을 비교, 분석해 보고자 한다.

H. pylori 감염의 국내 임상진료지침 권고안

H. pylori 제균 치료의 적응증

1. *H. pylori*에 감염된 소화성 궤양 환자에서 제균 치료가 필요하다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).
2. 점막연관림프조직림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)에서 *H. pylori* 제균 치료가 필요하다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).
3. *H. pylori*에 감염된 조기 위암 환자는 내시경 절제술 후 제균치료가 필요하다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).

소화성 궤양, 점막연관림프조직림프종 및 내시경으로 절제된 조기 위암은 국내 권고안에서 제균 치료를 강력히 추천하는 세 가지 질환이다. *H. pylori* 제균 치료는 위·십이지장궤양 치료에 도움을 주며 재발 방지 및 출혈 등의 합병증 감소에 효과가 있다[21-23]. 또한 위에서 발생하는 점막연관림프조직림프종의 60-90%는 *H. pylori* 감염과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 환자에서 *H. pylori* 제균 치료는 60-80%에 이르기까지 내시경적, 조직학적 호전을 유도한다[24,25]. 한편, 조기 위암에서 내시경 절제술 이후 *H. pylori* 제균 치료를 시행하면 이시성 병변(metachronous gastric cancer)의 발생이 감소한다는 여러 문헌 보고가 있으나, 일부에서는 상반된 결과를 보이고 있어 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다[26-28].

- 4. 위축성 위염/장상피 화생 환자의 일부에서 *H. pylori* 제균 치료가 위암 예방에 도움이 된다(근거수준 및 권고등급: Grade 2C).
- 5. 위암의 가족력이 있는 경우 *H. pylori*에 감염된 가족에서 제균 치료가 위암 예방에 도움이 될 수 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 2B).

국내 권고안에서는 위암 예방을 목표로 한 위축성 위염 및 장상피 화생 환자에서의 제균 치료는 권고 등급이 낮다. 특히 장상피 화생을 대상으로 한 연구들은 제균 치료 후에도 조직학적 호전을 보이지 못한 경우가 대부분으로, 장상피 화생은 위암 발생 과정 중 ‘point of no return’을 지난 것으로 간주된다[15,17,29-32]. 그러나 내시경으로 위축성 위염 환자에서 동반된 초기 장상피 화생의 유무를 구별하기 쉽지 않기 때문에 이전 연구들에 선택 편향(selection bias)이 개입되었을 가능성이 있으며, 위축성 위염 환자에서의 긍정적인 연구 결과를 고려할 때 제균 치료를 통해 위축성 위염과 장상피 화생 환자에서 일부 염증을 호전시키고 위암 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대한다.

위암 환자의 직계 가족은 정상 대조군에 비해 2-3배 더 높은 위암 발생률을 나타내며, 직계 가족력과 *H. pylori* 감염이 동시에 있는 경우에는 상승 효과가 있어 대조군에 비해 5-8배 더 높은 위암 발생률을 보고하였다[33-35]. 그러나 현재까지 제균 치료 후에 위암 발생이 감소하였다는 연구 결과는 없으며, 국내 권고안에서도 위암 환자의 직계 가족에 대한 제균 치료는 권고 등급이 낮다. 향후 연구가 필요한 부분이다.

- 6. 소화불량증에서는 *H. pylori* 검사 후 제균 치료보다 내시경 검사를 권장한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1C).

- 7. 일부 기능성 소화불량증에서 *H. pylori* 제균 치료가 장기적 증상 개선에 도움이 된다(근거수준 및 권고등급: Grade 2A).
- 8. *H. pylori* 제균 치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 미치지 않는다(근거수준 및 권고등급: Grade 2B).

서구에서는 나이가 젊고 경고 증상이 없는 소화불량증에 대해 *H. pylori* 감염 여부를 확인하여 양성이면 비교적 안전하면서도 의료 비용을 감소시킬 수 있는 제균 치료를 먼저 하는 방법(test-and-treat strategy)을 권장하고 있다[36-40]. 그러나 우리나라는 위암의 유병률이 높고 발병 연령이 낮으며, 내시경 비용이 상대적으로 적어 소화불량증 환자에서 기질적 질환의 가능성을 배제하기 위한 내시경 검사를 먼저 권장한다[41-43]. 또한 기능성 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 통한 증상 개선의 유무는 연구마다 다른 결과를 보고하였고, 모든 기능성 소화불량증 환자에게 제균 치료를 하는 것은 항생제 내성 등의 문제가 발생할 수 있어 비용 효과에 대한 분석 결과를 기반으로 치료의 효과와 위험성을 고려하여야 한다[44-49].

한편, *H. pylori*에 의한 전정부 및 체부 위염에서는 위산 분비 기능이 감소될 수 있는데, 이런 환자의 제균 치료는 위산 분비를 증가시켜 위식도역류질환이 악화될 수 있는 가능성이 있다[50,51]. 그러나 인구 기반 관찰 연구에서는 위식도역류질환의 유병률과 *H. pylori* 감염이 역의 상관성을 보였으나, 제균 치료 후에 위식도역류질환의 임상 양상을 평가한 연구에서는 의미 있는 결과를 보이지 못하였다[52-55].

- 9. 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우 소화성 궤양 재발 방지를 위하여 *H. pylori* 제균 치료가 필요하다(근거수준 및 권고등급: Grade 2C).
- 10. 장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 환자에서 *H. pylori* 제균 치료만으로는 소화성 궤양 발생의 위험을 감소시키지 못한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).
- 11. 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 권장한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).

아스피린은 소화성 궤양의 위험 인자로, 특히 *H. pylori* 감염이 동반된 경우 궤양 발생의 위험성이 증가한다[56,57]. 소화성 궤양의 병력이 있는 *H. pylori* 양성 환자에서 제균 치료가 성공한 경우에는 장기간 아스피린을 투여하더라도 소화성 궤양 재발에 의한 출혈 위험은 매우 낮게 보고되어 소화성 궤양 및 합병증의 병력이 있는 경우에는 제균 치료를 권장한다[58]. 비스테로이드소염제의 경우, 장기간 투여 시

H. pylori 제균 치료가 궤양 발생의 위험을 줄일 수 있다는 연구 결과와 함께 그렇지 않다는 결과의 연구들이 함께 존재한다[59-63]. 특히 이전에 소화성 궤양의 병력이 있었던 경우에는 장기간의 비스테로이드소염제 사용이 그 원인일 가능성이 높으므로 제균 치료 단독으로는 궤양의 재발을 예방하는 데 부족하며, 양성자 펌프 억제제를 함께 투여하는 것이 궤양의 재발을 막을 수 있다[59].

만성 특발성 혈소판 감소증 환자의 일부에서 *H. pylori* Cag A 단백질과 혈소판 항원이 교차 분자 유사성을 보이는데, 이로 인한 면역 반응 결과 혈소판 감소증이 유발될 수 있다[64]. 국외의 여러 연구에서 *H. pylori* 제균 치료에 따른 임상적인 효과를 보이고 있어 권고안에서 만성 특발성 혈소판 감소증 환자의 제균 치료를 강력히 권고하고 있으나, 아직까지 국내의 연구 결과는 없어 이에 대한 추사가 필요하다.

H. pylori 감염의 진단

12. *H. pylori* 진단의 비침습적 검사방법으로 요소호기검사, 대변항원검사와 혈청 검사 등이 있으며, 요소호기검사와 대변항원검사의 경우 검사 직전 2주간 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제를 중단하여야 한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B).

H. pylori 진단의 비침습적 검사방법에는 요소호기검사, 대변항원검사 및 혈청 검사 등이 있으며, 내시경을 이용하지 않으므로 환자의 불편이 감소되고 비용이 적게 드는 장점이 있다.

요소호기검사는 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 보이며 시행이 용이하여 널리 사용된다[65]. 그러나 항생제나 양성자 펌프 억제제를 사용 중이거나, 중단한 직후에는 30% 이상의 위음성을 보일 수 있어 최소한 검사 시행 2주 전에 이를 중단하도록 추천한다[66-68].

대변항원검사는 다클론항체 및 단클론항체를 이용한 방법이 이용되고 있으며, 단클론 항체법의 민감도와 특이도가 각각 94% 및 97%로 보고되어 다클론 항체법에 비해 높았다[69-71]. 대변항원검사 역시 양성자 펌프 억제제나 항생제 사용 후에 일부에서 위음성이 관찰되는 단점이 있다[72].

혈청 검사는 비침습적이고 가격이 비교적 저렴하며 쉽고 빠르게 검사할 수 있다는 장점이 있으나, 제균 치료 후에 항체가 사라지거나 역가가 의미 있게 감소하기 위해서는 1년 이상의 기간이 소요되기 때문에 제균 치료의 성공 여부를 바로 판정하기에는 부적당하여 제균 치료의 추적 관찰 방법보다는 감염의 선별 검사로 이용된다[73]. 양성자 펌프 억제

제나 항생제를 복용한 환자나 출혈성 궤양 환자 등 다른 검사에서 위음성의 결과를 보일 가능성이 높은 경우에는 혈청 검사가 도움이 될 수 있다[74].

13. *H. pylori*의 침습적 진단방법으로 급속요소분해효소 검사 또는 조직검사를 추천한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B).

14. *H. pylori* 진단의 침습적 검사를 위해서는 전정부 및 체부에서 각각 조직을 채취하는 것이 바람직하나, 한 곳에서만 시행하는 경우 위축성 위염 및 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하는 것을 권장한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B).

내시경을 통한 *H. pylori* 진단 방법에는 급속요소분해효소 검사(rapid urease test), 조직검사 및 배양검사 등이 사용되고 있다. 침습적 검사 또한 검사 직전 2주간 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제를 중단하지 않는 경우 진단이 부정확할 수 있다[68].

급속요소분해효소검사는 위 생검 조직을 요소 기질에 넣어 *H. pylori*가 분비하는 요소분해효소에 의해 생성된 암모니아에 의해 pH가 상승하는 것을 색조 변화로 알아보는 간편하고 정확한 검사로서, 민감도 85-98%, 특이도 89-100%로 보고되고 있다[75].

조직검사는 *H. pylori* 진단 외에도 점막의 염증, 위축 그리고 장상피 화생 등과 같은 추가 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. H&E 염색 외에 Giemsa 등의 특수 염색법을 병행하면 특이도를 90-100%까지 높일 수 있어, Giemsa 혹은 Warthin-Starry은 염색법 등의 특수 염색법을 병용하는 것을 추천한다[76,77].

H. pylori 제균 치료에 실패한 경우에는 균 배양을 통해 항생제 내성 검사를 시행함으로써 이차 혹은 삼차 제균 요법을 선정할 수 있다. 그러나 검사 방법이 복잡하고 오래 걸리므로 배양검사를 *H. pylori* 감염의 일차 진단 목적으로 이용하는 것은 어렵다.

이러한 위 생검 조직을 이용한 진단 방법들은 균이 위 점막에 균일하게 분포하고 있지 않은 경우가 있어 생검 위치 및 개수에 따라 위음성의 가능성이 있다[78]. 특히, 위축성 위염 및 장상피 화생은 *H. pylori*의 생존에 호의적인 환경이 아니므로 균이 발견되지 않을 수 있다[79]. 따라서 전정부에서 2 표본 이상, 체부에서 2 표본 이상 조직을 채취하는 것이 바람직하며, 한 곳에서만 생검을 시행하는 경우에는 위축성 위염 및 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하는 것을 권장한다[79,80].

15. 제균 확인 검사는 제균 치료 종료 4주(양성자 펌프 억제제는 2주) 후 시행한다. 비침습적 검사로는 요소호기검사 또는 대변항원검사를, 침습적 검사로는 전정부와 체부에서 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사를 추천한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B).

제균 치료 종료 직후에는 위음성의 가능성이 있으므로 적어도 4주(양성자 펌프 억제제는 2주) 후에 제균 확인 검사를 시행하는 것을 추천하며, 비침습적인 제균 확인 검사로 요소호기검사를 추천한다[14-17,65,81,82]. 대변항원검사 역시 국내 소아에서 제균 후의 민감도와 특이도가 89% 및 92%로서 유용한 검사이지만 임상적 편리성이 떨어지므로, 성인에서는 요소호기검사를 주로 이용한다[83].

기저 질환의 추적 관찰을 위해 내시경 검사가 필요한 경우 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사를 통해 *H. pylori* 제균 성공 여부를 확인할 수 있다. 제균 치료 후에는 박멸 여부에 상관없이 *H. pylori* 집락의 감소와 불균등분포로 인해 전정부와 체부에서 각각 2 표본 이상 조직을 채취하는 것을 추천한다[84].

H. pylori 감염의 치료

16. 일차 제균 치료는 삼제요법으로서 양성자 펌프 억제제 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 7-14일간 투여한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).

17. Clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법인 양성자 펌프 억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg 하루 4회, tetracycline 500 mg 하루 4회로 7-14일간 투여한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).

일차적인 *H. pylori* 제균 요법으로 적합하기 위해서는 최소한 80% 이상의 제균율을 보여야 한다[85]. 현재까지 일차 치료로 권고되고 있는 것은 양성자 펌프 억제제, clarithromycin 및 amoxicillin을 포함한 삼제요법이다[13,86]. 제균 기간에 있어서는 최근의 제균율 저하를 극복하기 위해 14일로 투여 기간을 늘려 삼제요법을 시행한 일부 연구에서는 제균율이 향상되었으나, 다른 연구에서는 7일군과 차이가 없는 등 상반된 결과가 보고되어 아직 결론이 나지 않았다[87-89].

한편, 최근 10년 동안 clarithromycin 내성률이 점차 증가하고 있어 제균율 저하의 주원인이 되고 있다[90]. 국내에서도 지역에 따라 제균율의 차이를 보이는 만큼 기존의 삼제요법의 제균율이 저하된 지역의 경우 clarithromycin 내성률이 높을 가능성이 있으므로, 이러한 지역에서는 기존의 삼제요법

과 제균율에서 큰 차이를 보이지 않는 bismuth 포함 사제요법을 일차 치료로 고려해 볼 수 있다[14-16,18].

18. 일차 제균 치료로서 삼제요법에 실패한 경우 이차 치료로 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 시행한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A).

19. 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우의 이차 제균 치료는 일차 치료에 사용하지 않은 항생제 2개 이상을 포함하여 구성한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1C).

Bismuth를 기본으로 한 사제요법은 양성자 펌프 억제제 표준용량 1일 2회, metronidazole 500 mg 1일 3회, bismuth 120 mg 1일 4회, tetracycline 500 mg 1일 4회로 7-14일 동안 투여함을 원칙으로 한다. 이러한 사제요법은 현재까지 발표된 여러 국내의 진료지침에서 이차 치료법으로서의 효과를 인정받고 있는 전통적인 치료법이다[13-16,91,92]. 다만, 치료 기간에 따른 제균율의 차이에 대해서는 여러 연구에서 엇갈린 보고를 하고 있어 추가 연구가 필요하다.

제균 치료 실패 시에는, 이전 치료 약제에 대한 내성 발현 가능성을 고려하여 가급적이면 이전 치료에 사용하지 않았던 약제들로 이차 치료 약제를 구성하는 것이 원칙이다[14-17]. 이를 바탕으로 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우 순차치료, 동시치료 등을 이차 치료로 고려할 수 있다. 그러나 이와 같은 요법은 현재까지 주로 일차 치료의 대안으로 연구가 이루어져 있으며, 삼차 치료로서의 효과는 규명되지 않은 상태이다.

순차/치료

순차치료는 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin으로 5일간 치료하고, 이후 5일간 양성자 펌프 억제제와 clarithromycin, nitroimidazole (metronidazole 또는 tinidazole)을 사용하는 것으로 구성되어 있다. 순차치료의 이론적 근거는 초기 amoxicillin을 병합한 이제 요법이 위강 내 세균 밀도를 낮추어 이후 투여되는 clarithromycin 포함 삼제요법의 효과를 증가시킬 수 있으며, 또한 amoxicillin이 세균의 세포벽을 약화시키고 유출채널의 발달을 저해하여, 이후 투여되는 clarithromycin 내성을 예방할 수 있다는 것이다[93,94].

동시/치료

Bismuth 비포함 사제 요법이라고도 불리는 동시치료는 clarithromycin 포함 삼제요법과 동시에 nitroimidazole을 투여하는 것이다. 국내의 연구에 의하면 5일간의 동시치료는 clarithromycin 포함 삼제요법과 제균율에 통계적 차이가 없었으며, 순차치료와 동시치료를 비교한 연구에서는 두 치료법 간

에 제균을 차이는 없었다[95,96].

국외 임상진료지침 권고안의 비교 분석

세계 각 국가 및 지역마다 *H. pylori* 감염 및 이로 인한 질환의 유병률은 다양하며, 최근 증가하는 항생제 내성 또한 지역별로 다양한 정도로 보고되어, 각 국가의 특성을 고려한 진단 및 치료 지침이 제정되어 왔다. 2013년 국내 임상 진료 지침 개정안 마련의 토대가 된 6개 지역의 대표적인 진료 지침들의 구체적인 차이는 다음과 같으며, 이 중 일본의 진료

지침은 2013년 새로 개정된 진료지침을 대상으로 분석하였다[11,14-16,18,97,98].

H. pylori 제균 치료의 적응증

각 진료지침에서 제시하는 *H. pylori* 제균 치료의 적응증은 표 2와 같다. 제균 치료가 인정되는 세부 항목은 진료지침마다 차이가 있으며, Maastricht IV/Florence 진료지침에서 가장 많은 적응증을 제시하고 있다[15]. 소화성 궤양 및 점막 연관림프조직림프종 환자에서는 6개의 대표적인 진료지침에서 모두 제균 치료를 강력히 권고하고 있으나, 국내 진료

Table 2. Strongly-recommended indications of *Helicobacter pylori* eradication in various guidelines

American College of Gastroenterology (2007)	Maastricht IV/Florence Consensus (2012)	Second Asia-Pacific Consensus (2009)	Japanese Society of <i>Helicobacter</i> Research (2013)	Canadian <i>Helicobacter</i> Study Group (2004)	Korean College of <i>Helicobacter</i> and Upper Gastrointestinal Research (2013)
Peptic ulcer	Peptic ulcer	Peptic ulcer	Peptic ulcer	Peptic ulcer	Peptic ulcer
Gastric MALT lymphoma	Gastric MALT lymphoma	Gastric MALT lymphoma	Gastric MALT lymphoma	Gastric MALT lymphoma	Gastric MALT lymphoma
After endoscopic resection of EGC	After endoscopic or surgical resection of EGC		After endoscopic resection of EGC		After endoscopic resection of EGC
Uninvestigated dyspepsia ^a	Uninvestigated dyspepsia ^b Functional dyspepsia Before starting NSAID Aspirin user with a history of peptic ulcer Iron-deficiency anemia ITP First-degree relatives of family members with GC Risk of gastritis ^d Chronic gastric acid inhibition for ≥ 1 year Strong environmental risk factors for GC ^e <i>H. pylori</i> -positive patients with a fear of GC	Uninvestigated dyspepsia ^c Non-ulcer dyspepsia Before starting NSAID		Uninvestigated dyspepsia ^c	
			ITP		ITP
			<i>H. pylori</i> -related gastritis		
		Communities with high incidence of GC			
		Patients' wishes			

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; EGC, early gastric cancer; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; GC, gastric cancer; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

^aPatients with uninvestigated dyspepsia who are under the age of 55 year and have no alarm features.

^bIn populations where the *H. pylori* prevalence is high ($\geq 20\%$).

^cPatients with uninvestigated dyspepsia who have no alarm features.

^dSevere pan-gastritis, corpus-predominant gastritis, severe atrophy.

^eHeavy smoking, high exposure to dust, coal, quartz, cement and/or work in quarries.

지침에서 제균 치료가 강력히 추천되는 내시경으로 절제된 초기 위암 환자의 경우, 아시아-태평양 및 캐나다 진료지침에서는 권고 등급이 낮다[11,14-16,18,97,98]. 소화불량증을 호소하는 환자에 대한 우선 치료로 *H. pylori* 제균 치료를 권할지 여부에 대해서는 서구와 한국 및 일본 등의 위암 유병률이 높은 국가의 진료지침 사이에 차이를 보인다. 국내에서는 위암의 발병 연령이 낮고, 유병률이 높으며 내시경 비용이 상대적으로 적어 소화불량증 환자에서 제균 치료보다 내시경 검사를 먼저 권하나, 서구에서는 경고 증상이 없고 나이가 젊은 소화불량증에 대해서는 *H. pylori* 감염 여부를 먼저 확인하여 양성이면 제균 치료를 먼저 권장한다[11,14-16,18]. 새로 개정된 일본의 진료지침에서 가장 두드러진 차이점은 국가 건강보험에서 모든 *H. pylori* 감염 환자의 제균 치료를 보험 범위 내로 인정해 주면서, “*H. pylori* 연관성 위염”이라는 광범위한 질환을 제균 치료의 적응증으로 인정한 점이다 [97,98].

H. pylori 감염의 진단

각 진료지침에서 *H. pylori* 감염의 초기 진단 및 제균 치료 후 추적 관찰에 권장하는 검사 방법은 다음과 같다(Table 3). *H. pylori* 감염의 초기 진단 시 국내 진료지침에서는 비침습적 방법 및 배양검사를 제외한 침습적 방법 중 하나를 시행하도록 권하고 있으며, 미국 진료지침에서는 최근 양성자 펌프 억제제의 광범위한 사용으로 급속요소분해효소검사의 임

상적인 유용성이 감소하였음을 고려하여 급속요소분해효소 검사 단독보다는 다른 침습적 검사 또는 비침습적 검사와 병행할 것을 추천한다[11,14]. 한편, 일본 진료지침에서는 검사의 위음성을 배제하기 위해서 침습적인 검사보다는 비침습적 검사 두 가지 이상을 동시에 시행하는 것을 권고하며, 유럽, 아시아-태평양 및 캐나다 진료지침에서는 초기 진단 시 혈청 검사를 추천하지 않는 것에 비해 일본에서는 이를 가장 신뢰도가 높은 검사로 인정한다[15,16,18,97,98]. 또한, 국내 진료지침에서는 침습적인 검사 방법인 배양검사가 검사 방법이 복잡하고 오래 걸려 초기 진단의 수단으로는 권장하지 않고 있으나, 유럽 및 일본의 진료지침에서는 이를 초기 진단의 한 방법으로 인정하고 있다[11,15,97,98]. 제균 치료 여부를 알기 위한 검사에서도 각 국가의 진료지침 사이에 차이점을 보이는데, 국내, 미국, 유럽 및 아시아-태평양 가이드라인에서는 공통적으로 요소호기검사 또는 대변항원 검사 등의 비침습적 검사나, 전정부와 체부에서의 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사 등의 침습적 검사를 추천하며 일본에서는 추가적으로 혈청 검사 및 배양 검사 또한 유용한 검사로 인정한다[11,14-16,97,98]. 특히 혈청 검사의 경우, 제균 치료 후 항체가 사라지거나 역가가 의미 있게 감소하려면 6-12개월 정도의 기간이 소요되어 일본을 제외한 다른 진료지침에서는 제균 치료의 추적 관찰 방법으로 추천하지 않고 있음에 반해 일본에서는 제균 6개월 후에 항체 역가가 치료 전의 50% 미만으로 떨어지면 성공적인 제균 치료로 판

Table 3. Recommended diagnostic testing for *Helicobacter pylori* in various guidelines

	Initial diagnosis						Follow-up after eradication					
	Non-invasive			Invasive			Non-invasive			Invasive		
	UBT	SAT	Serology	RUT	Histology	Culture	UBT	SAT	Serology	RUT	Histology	Culture
American College of Gastroenterology (2007)	O	O	O	O	O		O	O		O	O	
Maastricht IV/Florence Consensus (2012)	O	O		O	O	O	O	O		O	O	
Second Asia-Pacific Consensus (2009)	O	O		O	O		O	O		O	O	
Japanese Society of <i>Helicobacter</i> Research (2013)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Canadian <i>Helicobacter</i> Study Group (2004)	O			O	O		O			O	O	
Korean College of <i>Helicobacter</i> and Upper Gastrointestinal Research (2013)	O	O	O	O	O		O	O		O	O	

UBT, urea breath test; SAT, stool antigen test; RUT, rapid urease test.

Table 4. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in various guidelines

	First-line	Second-line
American College of Gastroenterology (2007)	CLR-containing triple therapy for 10-14 days Bismuth-based quadruple therapy for 10-14 days Sequential therapy	Bismuth-based quadruple therapy for 7-14 days Levofloxacin-based triple therapy for 10 days
Maastricht IV/Florence Consensus (2012) ^a	Low CLR resistance area: CLR-containing triple or bismuth-based quadruple therapy High CLR resistance area: Bismuth-based quadruple or non-bismuth quadruple (either sequential or concomitant)	Low CLR resistance area: Bismuth-based quadruple or levofloxacin-based triple therapy High CLR resistance area: Levofloxacin-based triple therapy
Second Asia-Pacific Consensus (2009)	CLR-containing triple therapy for 7 days Bismuth-based quadruple therapy for 7-14 days	Standard triple therapy that has not been previously used Bismuth-based quadruple therapy for 7-14 days Levofloxacin-based triple therapy for 10 days Rifabutin-based triple therapy
Japanese Society of <i>Helicobacter</i> Research (2013)	CLR-containing triple therapy for 7 days ^b	Metronidazole-containing triple therapy for 7 days
Canadian <i>Helicobacter</i> Study Group (2004)	CLR-containing triple therapy for 7 days Bismuth-based quadruple therapy for 10-14 days	Bismuth-based quadruple therapy for 10-14 days
Korean College of <i>Helicobacter</i> and Upper Gastrointestinal Research (2013)	CLR-containing triple therapy for 7-14 days Bismuth-based quadruple therapy for 7-14 days	Bismuth-based quadruple therapy for 7-14 days Regimen including other 2 or more antibiotics

CLR, clarithromycin.

^aA threshold of 15-20% was recommended to separate the regions of low and high clarithromycin resistance.

^bIn Japan, CLR-containing therapy regimen consists of lower dose of antibiotics than other countries; Japan: Proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin 750 mg, and CLR 200 mg (or 400 mg) twice daily; Other countries: PPI, amoxicillin 1,000 mg, and CLR 500 mg twice daily.

단한다[97,98]. 한편, 캐나다의 진료 지침에서는 다른 진료 지침과는 달리 대변항원검사는 초기 진단 및 제균 후의 검사에서도 유용성을 인정받지 못하였다[18].

H. pylori 감염의 치료

Clarithromycin 포함 삼제 요법은 6개의 대표적인 진료 지침 모두에서 일차 제균 치료로 인정되고 있으며 일본을 제외한 다른 진료지침에서는 bismuth를 기본으로 한 사제요법 역시 대체 가능한 일차 제균 치료 요법으로 제시하고 있다[11, 14-16, 18, 97, 98] (Table 4). 유럽의 진료지침에서는 일차 제균 치료 약제를 선택함에 있어 해당 지역의 clarithromycin 내성률을 고려하도록 하였고, 국내 진료지침의 경우 clarithromycin 내성이 의심될 때 일차 제균 치료로 clarithromycin 포함 삼제 요법을 생략하고 바로 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 투여하도록 권고한다[11, 15]. 투약 용량 및 기간에 대해서도 진료지침마다 차이를 보이는데, 특히 일본의 경우 다른 진료지침에 비해 항생제의 투약 용량이 적고, 투약 기간도 7일로 짧다[97, 98]. 또한 아시아-태평양 및 캐나다의 진료지침에서

는 clarithromycin 포함 삼제 요법에서 metronidazole이 대체 가능한 약제로 인정되었으나, 일본에서는 metronidazole을 일차 제균 치료에 사용하는 것을 제한하고 있으며, 국내에서는 fluoroquinolon에 대한 높은 내성률로 인해 H. pylori 제균 치료제로의 사용이 제한적이다[11, 16, 18, 97, 98].

일차 제균 치료에 실패하였을 때는 진료지침별로 차이가 있지만 bismuth를 기본으로 한 사제요법 또는 levofloxacin 포함 삼제 요법 등을 사용해 볼 수 있으며, 국내 진료지침에서는 순차 치료, 동시 치료 및 rifabutin 포함 삼제요법도 이차 제균 치료법으로 제시되고 있다[11]. 일본에서는 bismuth를 기본으로 한 사제요법은 권장되지 않는 반면, 상대적으로 낮은 metronidazole 내성률을 고려하여 metronidazole 포함 삼제 요법을 이차 제균 치료제로 권장한다[97, 98].

결 론

2009년 H. pylori 진단 및 치료에 대한 개정된 국내 진료지침이 도출된 지 4년만에 새로운 개정안이 발표되었다. 이번

진료지침에서는 위암의 전구 병변으로 인정되고 있는 위축성 위염 및 장상피 화생에서도 제균 치료의 필요성이 일부 언급되었고, 제균 치료의 방법으로 증가하는 clarithromycin의 내성률을 고려하여 bismuth 포함 사제 요법을 대체 가능한 일차 치료 요법으로 제시하였다. 또한, 제균 치료 실패 시 선택할 수 있는 대안으로 순차 치료, 동시 치료 등의 요법을 추가하였다. 최근 증가하는 항생제 내성률을 고려하였을 때, 이차 치료에도 불구하고 제균이 되지 않은 경우 국외의 진료지침에서는 CYP2C19 다형성 및 항생제 내성 검사 등을 통한 맞춤형 치료를 시도하고 있으며, 국내에서도 이에 대한 적극적인 연구가 필요할 것으로 생각된다[15,16].

중심 단어: 헬리코박터 파일로리; 진료 지침; 진단; 치료

REFERENCES

1. Korean H. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-289.
2. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.
3. Niv Y. H pylori recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14:1477-1478.
4. Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow-up Helicobacter pylori reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013;18:135-142.
5. Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer* 2011;11:135-140.
6. Chang WK, Kim HY, Kim DJ, et al. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the Korean population: prospective case-controlled study. *J Gastroenterol* 2001;36:816-822.
7. Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, et al. Helicobacter pylori Seropositivity Is Associated with Gastric Cancer Regardless of Tumor Subtype in Korea. *Gut Liver* 2010;4:466-474.
8. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003;13:162-168.
9. Shin A, Shin HR, Kang D, Park SK, Kim CS, Yoo KY. A nested case-control study of the association of Helicobacter pylori infection with gastric adenocarcinoma in Korea. *Br J Cancer* 2005;92:1273-1275.
10. Kim N, Park RY, Cho SI, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:448-454.
11. 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.
12. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. *Ann Intern Med* 2008;148:563-564; author reply 564-565.
13. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for Helicobacter pylori infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
14. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
15. 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.
16. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
17. 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.
18. Hunt R, Fallone C, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the management of Helicobacter pylori--an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for H pylori infection. *Can J Gastroenterol* 2004;18:547-554.
19. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):123S-131S.
20. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
21. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-1958.
22. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1939-1947.
23. Miwa H, Sakaki N, Sugano K, et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful Helicobacter pylori eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004;9:9-16.

24. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
25. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
26. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642.
27. 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.
28. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:39-46.
29. van Grieken NC, Meijer GA, Kale I, et al. Quantitative assessment of gastric antrum atrophy shows restitution to normal histology after *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion* 2004;69:27-33.
30. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005;11:6518-6520.
31. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005;50:1517-1522.
32. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253-260.
33. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128-1133.
34. Chang YW, Han YS, Lee DK, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection among offspring or siblings of gastric cancer patients. *Int J Cancer* 2002;101:469-474.
35. Shin CM, Kim N, Yang HJ, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e34-39.
36. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-1763.
37. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing “test-and-treat” with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:1606-1612.
38. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RF. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, *Helicobacter pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:55-68.
39. Mahadeva S, Chia YC, Vinothini A, Mohazmi M, Goh KL. Cost-effectiveness of and satisfaction with a *Helicobacter pylori* “test and treat” strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia. *Gut* 2008;57:1214-1220.
40. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001961.
41. Jung HK, Keum BR, Jo YJ, Jee SR, Rhee PL, Kang YW; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Diagnosis of functional dyspepsia: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:296-307.
42. Shin MH, Oh HK, Ahn YO. Ten year trend of cancer incidence in Seoul, Korea: 1993--2002. *J Prev Med Public Health* 2008;41:92-99.
43. Bai Y, Li ZS, Zou DW, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102,665 patients from 1996 to 2006. *Gut* 2010;59:722-728.
44. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-2336.
45. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-1881.
46. Talley NJ, Vakili N, Ballard ED 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-1111.
47. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-1874.
48. Harvey RF, Lane JA, Nair P, et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations - the Bristol *Helicobacter* Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:394-400.

49. Yoon BC. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Korean J Med* 2008;75:492-495.
50. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-691.
51. Feldman M, Cryer B, Sammer D, Lee E, Spechler SJ. Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 1):G1159-1164.
52. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;49:330-334.
53. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000;46:20-26.
54. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255-265.
55. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007-1013; quiz 1006, 1014.
56. Pilotto A, Franceschi M, Longoa MG, et al. *Helicobacter pylori* infection and the prevention of peptic ulcer with proton pump inhibitors in elderly subjects taking low-dose aspirin. *Dig Liver Dis* 2004;36:666-670.
57. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
58. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144:528-535.
59. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
60. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51:329-335.
61. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1411-1418.
62. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805.
63. de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477-485.
64. Kurtoglu E, Kayacetin E, Ugur A. *Helicobacter pylori* infection in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2004;10:2113-2115.
65. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
66. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998;129:547-550.
67. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005-1009.
68. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, et al. Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:117-122.
69. Choi J, Kim CH, Kim D, et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, (13)C-urea breath test, and serology. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26: 1053-1059.
70. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-368.
71. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-1930.
72. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829.
73. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138-141.
74. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;

- 101:848-863.
75. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.
76. Fallone CA, Loo VG, Lough J, Barkun AN. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997;2:32-35.
77. MacOni G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:327-331.
78. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:863-869.
79. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, et al. Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:469-474.
80. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:569-573.
81. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and ¹³C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2756-2762.
82. Matthews GM, Cummins AG, Lawrence A, Johnson B, Campbell F, Butler RN. ¹³C-urea breath test: reproducibility and association with the severity of *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:270-274.
83. Kwon KT, Lee DS, Chung IK, et al. The diagnostic validity of *Helicobacter pylori* stool antigen test in the pre- and post-eradication. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:199-205.
84. Lee JY, Kim NY, Song CH, et al. Usefulness of PyloriTek test for *Helicobacter pylori* detection after eradication therapy. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:170-177.
85. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
86. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002;123:1763-1769.
87. Kim BG, Lee DH, Ye BD, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007;12:31-35.
88. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-562.
89. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. *Helicobacter* 2006;11:562-568.
90. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013;18:206-214.
91. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-294.
92. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38-45.
93. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
94. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
95. Kim SY, Lee SW, Hyun JJ, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple "concomitant" therapy and 7-day standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:21-24.
96. Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18:180-186.
97. Lee SY. New guidelines for *Helicobacter pylori* treatment: comparisons between Korea and Japan. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:151-157.
98. Lee SY. Current progress toward eradicating *Helicobacter pylori* in East Asian countries: differences in the 2013 revised guidelines between China, Japan, and South Korea. *World J Gastroenterol* 2014;20:1493-1502.