

헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 내과, 성균관대학교 의과대학 내과학교실*,
소아과학교실[†], 전남대학교 의과대학 내과학교실[‡], 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실[§]

김나영 · 김재준* · 최연호[†] · 김현수[‡] · 김진일[§] · 정인식[§]
대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회 · 대한소화기학회

Diagnosis and Treatment Guidelines for *Helicobacter pylori* Infection in Korea

Nayoung Kim, M.D., Jae J Kim, M.D.*, Yon Ho Choe, M.D.[†],
Hyun Soo Kim, M.D.[‡], Jin Il Kim, M.D.[§], In-Sik Chung, M.D.[§],
Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal
Research, and Korean Association of Gastroenterology

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang
Hospital, Seongnam, Departments of Internal Medicine* and Pediatrics[†], Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,
Department of Internal Medicine, Chonnam National University College of Medicine[‡], Gwangju,
Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine[§], Seoul, Korea

Eleven years has passed since the guideline of the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research group for *H. pylori* infection was produced in 1998. During this period the research for *H. pylori* has much progressed that *H. pylori* is now regarded as the major cause of gastric cancer. The seroprevalence of *H. pylori* in Korea was found to be decreased especially below the age of 40's and in the area of Seoul · Gyeonggi province, and annual reinfection rate of *H. pylori* has decreased up to 2.94%. In the aspect of diagnostic tests of *H. pylori* the biopsy is recommended in the body instead of antrum in the subjects with atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia for the modified Giemsa staining or Warthin Starry silver staining. The urea breath test is the test of choice to confirm eradication when follow-up endoscopy is not necessary. Definite indication for *H. pylori* eradication is early gastric cancer in addition to the previous indications of peptic ulcer including scar and Marginal zone B cell lymphoma (MALT type). Treatment is also recommended for the relatives of gastric cancer patient, unexplained iron deficiency anemia, and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. One or two week treatment of proton pump inhibitor (PPI) based triple therapy consisting of one PPI and two antibiotics, clarithromycin and amoxicillin, is recommended as the first line treatment regimen. In the case of treatment failure, one or two weeks of quadruple therapy (PPI + metronidazole + tetracycline + bismuth) is recommended. Herein, Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research proposes a diagnostic and treatment guideline based on currently available evidence. (Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Diagnosis; Treatment; Guideline

연락처: 정인식, 137-040, 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과
Tel: (02) 590-2474, Fax: (02) 590-2387
E-mail: isc@catholic.ac.kr

Correspondence to: In-Sik Chung, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505,
Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea
Tel: +82-2-590-2474, Fax: +82-2-590-2387
E-mail: isc@catholic.ac.kr

서론

1998년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서 “한국인에서의 헬리코박터 파일로리의 진단과 치료”에 관한 합의도출이 이루어진 후¹ 11년이 흘렀다. 그 사이 *Helicobacter pylori* (헬리코박터)에 관한 연구가 좀 더 구체화되면서 이제는 헬리코박터 감염이 위암의 가장 중요한 원인임을 부인할 수 없게 되었다. 헬리코박터 배양에 처음으로 성공하여 헬리코박터가 각종 상부 소화기 질환의 원인임을 밝힌 Warren과 Marshall이 2005년 노벨의학상을 수상하면서 한국 사회에서는 헬리코박터 감염이 위암의 원인임이 부각되었고 이에 힘입어 2005년도에는 13.9%에서 제균력을 보이다가² 2007년도에는 건강검진센터 수진자의 37.4%가 제균력을 보이는 등³ 급격히 증가하는 계기가 되었다.² 또한 헬리코박터 유병률이 40대 미만과 서울·경기지역을 중심으로 감소하였고, 헬리코박터 감염 진단 방법으로서의 요소 호기 검사가 보편화하였다. 치료 측면에서는 반흔을 포함한 소화성궤양⁴ 및 변연부 B세포 림프종(MALT type)에서만 헬리코박터 제균이 의료 보험으로 인정되다가, 마침내 2008년도에 조기위암환자에서 위암 치료 후 헬리코박터 제균이 법정비급여로 인정되는 등 약간의 확대 양상을 보이고 있다. 이에 본고에서는 1998년도 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서의 합의안 발표 이후 게재된 논문들을 근거로 “헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료” 가이드라인을 제시하고자 한다. 이번 가이드라인의 목표는 헬리코박

터 감염을 진단하고 치료에 대한 문헌 증거와 국내 전문가의 의견을 종합하여 일선에서 진료하는 의사들에게 방향을 제시함에 있다. 이를 위하여 현재까지 국내외에서 발표된 다양한 문헌들을 검토하였고, 사안에 따라 증거가 불충분한 경우는 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회의 여러 전문가들의 자문을 받았다. 이번 가이드라인에서 증거 수준(evidence level)은 2004년 발표된 The GRADE approach⁵를 변형하여 이용하였고 권고 등급(recommendation grade)을 함께 제시하였다(Table 1, 2).

본론

1. 우리나라의 헬리코박터 유병률 및 헬리코박터 재감염률

우리나라 헬리코박터 유병률 보고로 가장 대표적인 문헌으로는 1998년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서 0-15세 2,336명, 16-79세 3,396명, 총 5,732명의 무증상 한국인에서 알아본 헬리코박터 감염 유병률 보고⁴와 2005년 전국규모 15,916명 성인의 헬리코박터 감염 유병률 보고²가 있는데 이 두 연구는 제균력이 없는 대상에서 진행되었다. 이들 두 가지 보고를 비교해 보면 1998년도 16세 이상 헬리코박터 감염 유병률 66.9%가 2005년도에는 59.6%로 의미 있는 감소를 보인 바 있는데, 이러한 현상은 40대 미만 연령에서, 서울, 경기에서 주로 나타나고 있었다.² 또한 1998년

Table 1. Evidence Level for the Guideline

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

Table 2. Recommendation Grade for the Guideline

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

도 역학조사에서의 헬리코박터 감염 위험요소로는 남자, 연령 및 지역 외에 주로 성장기에 방을 같이 사용한 사람 수, 경제 상태 등 성장기의 영향이 중요한 인자였으나⁵ 2005년 조사에서는 남자, 연령, 지역 외에 현재의 경제상태가 높고, 학력이 높으면 헬리코박터 감염이 감소하는 요소로 나타나 차이를 보이고 있다.² 이러한 경향은 일본, 중국 등도 비슷한데, 이러한 헬리코박터의 유병률 감소는 사회경제적인 향상에 기인한 것으로 받아들여지고 있다.

헬리코박터 제균을 위해 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 포함한 3제 요법이 주로 사용된 2005년 이후 헬리코박터 재감염률이 현저히 감소하였고 헬리코박터 유병률도 점차 떨어지고 있다. 따라서 지금까지의 견해 즉 “우리나라에서의 헬리코박터 유병률과 재감염률이 높기 때문에 제균 대상을 제균 적응증에 엄격하게 국한시켜야 한다”는 논리는 재고되어야 한다(증거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

서구에서의 헬리코박터 재감염률은 소아나 어른 모두 연 0.5-2.5%를 보이고 있으나 아시아에서의 재감염률은 4.3-20.7%로 높은 편이었다. 우리나라에서의 헬리코박터 재감염률 보고를 보면 3제요법이 주로 사용된 이후에는 연 4.4%⁶ 내지 6.0%⁷로 보고되다가 2008년에는 연 2.9%로 떨어진 바 있다.⁸ 따라서 헬리코박터 유병률과 재감염률 모두 높기 때문에 제균 대상을 엄격히 국한해야 한다는 논리는 재고되어야 한다.

2. 헬리코박터 감염의 검사 방법 및 대상

우리나라 1차 진료 기관에서는 혈청 검사, 대변 내 항원 검사, 요소분해효소 검사(rapid urease test), 조직 검사 등을 헬리코박터 감염 진단에 사용하고 있다. 이에 반해 3차 의료기관에서는 혈청 검사와 대변 내 항원 검사는 별로 사용하지 않고, 요소분해효소 검사, 조직 검사, 요소호기 검사를 주로 사용하고 있다.

1) 비내시경 검사 방법

(1) **혈청 검사 방법:** 우리나라에서 이용 가능한 혈청 검사 방법들로는 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), 효소면역법, 면역형광법, immunoblot 등이 있다. 혈청 검사가 처음 나올 때는 예민도 72-100%, 특이도 18.8-92.4%로 보고되어 외국의 보고에 비해 특이도가 낮은 것으로 나타났는데⁹⁻¹¹ 그 원인으로는 사용된 균 항원 차이, 검사 대상자의 나이, 검사 양성 판정의 기준치, 검사의 기술 오류 등이 지적되고 있다. 그러나 우리나라 사람에서 배양된 항원을 이용하여 ELISA 방법으로 측정하는 Genedia kit (녹십자

Medical Science Co.)의 경우 그 예민도 97.8%, 특이도가 92%로 밝혀져¹² 외국에서 개발된 검사보다 특이도가 높다는 장점이 있다. 그러나 혈청 검사의 결점은 현재 점막에는 헬리코박터 세균이 없고 혈청에만 항체가 남아있는 과거 감염과 현 감염의 구별이 불가능한 간접 검사라는 점과 헬리코박터에 대한 제균 치료 후 항체 역가가 떨어지는 데에 1년 이상 걸리는 경우가 50% 가까이 되므로⁸ 제균 치료 후 제균 여부를 판정하는 추적 검사로 적합하지 못하다는 단점이 있다. 소아에서는 항체가가 상대적으로 낮아 10세 이전에는 진단 검사로 사용되기 어렵다.¹³

(2) **요소호기 검사(urea breath test, UBT):** 요소호기 검사는 헬리코박터 감염 진단 및 제균 치료 후 제균 성공 여부를 판정하는 데 널리 이용되고 있다. 요소호기 검사의 예민도와 특이도에 대한 국내 보고에 의하면 예민도 93%, 특이도 100%로 외국의 보고와 큰 차이가 없다. 요소호기 검사의 결과에 영향을 미치는 요소로는 검사 이전에 투여한 PPI나 항생제, 위 배출시간의 차이, 구강 내 요소분해효소 분비 균의 존재 등이 있다. PPI는 투여 중지 후 최소 1-2주, 항생제는 투여 중지 후 최소 2-4주 이후에 요소호기 검사를 시행하여야 한다. 따라서 헬리코박터에 대한 제균 치료 후 결과 판정 시에도 반드시 치료 후 최소한 2주가 경과한 이후에 요소호기 검사를 시행하여야 한다. 소아에서는 5세 이상에서 가장 신뢰할 만한 진단 및 추적 검사이다.¹³

(3) **대변 내 항원 검사:** 대변 내 항원 검사는 혈액 채취에 따른 부담이 없으며, 호기의 조절이 어려운 영유아 연령에서도 소량의 대변 샘플만 채취하면 쉽게 검사를 시행할 수 있고 검사 전 금식이 필요 없다는 장점이 있다. 이에 따라 대변 내 항원 검사는 소아 연령에서 헬리코박터 감염 여부를 확인하기 위해 선호되는 비침습적인 검사 방법의 하나이다. 지금까지 소아를 대상으로 한 국내연구에서 헬리코박터 대변 내 항원 검사는 제균 전후로 소아에서 예민도 94.6-100%, 특이도 96.1-98.4%로 매우 유용한 검사 방법임이 확인되었다.¹⁴⁻¹⁶ 이에 따라 소아에서는 침습적인 내시경검사를 시행하기에 앞서 비침습적인 검사를 실시하여 헬리코박터 감염 여부를 진단하는 것이 임상적으로 도움이 되며, 그 중에서도 요소호기 검사 및 대변 내 항원 검사의 시행을 권장하는 바이다. 그러나 성인에서는 비침습적인 방법으로 요소호기 검사가 있어 대변 내 항원 검사는 별로 이용되지 않고 있다.

헬리코박터 진단을 위한 검사로는 요소분해효소 검사가 추천된다. 그러나 요소분해효소 검사는 위음성 가능성이 있기 때문에 Giemsa 염색법 혹은 Warthin-Starry 염색법을 위한 조직검사가 필요할 수 있다. 염색법을 위한 조직검사로는 전정부 및 체부에서 각각 조직을 채취

하는 것이 바람직하나 조직검사를 되도록 적게 해야 하는 상황에서는 체부에서 조직을 채취하는 것이 권장된다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

3) 내시경 검사 방법

(1) **생검 조직을 이용한 요소분해효소 검사:** 우리나라에서는 CLO test, ultrarapid urease test, urease reagent strip test 등이 사용되고 있다. 요소분해효소 검사의 예민도는 85-97%, 특이도는 약 92%로, 예민도와 특이도가 모두 높아 내시경 검사가 가능한 의료기관에서 헬리코박터 감염의 진단에 있어 1차 검사로 추천된다. 그러나 위축 위염이나 장상피화생과 같이 균이 위점막에 균일하게 분포하고 있지 않는 경우에는 위음성의 결과를 얻을 수 있으므로^{17,18} 가능하면 위축 위염이나 장상피화생이 없는 전정부와 체부에서 각각 1개 이상의 조직을 채취하여 검사하여야 한다.

(2) **조직 검사:** 우리나라에서는 헬리코박터 감염의 진단을 위한 조직 검사로 H&E 염색법, Gram 염색법, Giemsa 염색법, Warthin-Starry 은 염색법, Periodic Acid-Schiff (PAS) 염색법, Genta 염색법 등이 사용되고 있다. 조직 검사로 헬리코박터 감염을 진단하는 경우, H&E 염색만으로는 불충분하며 Giemsa 염색법이나 Warthin-Starry 은 염색법 등 다른 염색 방법의 병용이 추천되고 있다.¹⁷ 조직 염색 검사 결과에 영향을 미치는 요소로는 생검 위치 및 조직의 개수, 검사 전의 항생제 복용 여부, 조직 병리 판독 의사의 숙련도 등이 있다. 다행스럽게도 위축 위염이나 장상피화생이 있는 경우라도 Giemsa 염색법이나 Warthin-Starry 은 염색법으로 가음성 가능성이 적어^{17,18} 위축 위염이나 장상피화생이 있는 경우는 조직 요소분해효소 검사보다는 Giemsa 염색 혹은 Warthin-Starry 은 염색법에 의한 조직검사가 유리하다. 보통의 경우 전정부에서 2표본 이상, 체부에서 2표본 이상 조직을 채취하는 것이 바람직하나 조직검사를 되도록 적게 해야 하는 상황에서는 전정부보다는 체부에서 2표본 이상 조직을 채취하는 것이 권장된다.¹⁸ 특히 헬리코박터의 제균 치료 후 성공 여부를 판정하는 경우에는 전정부에서 2표본 이상, 체부에서 2표본 이상 조직을 채취하는 것이 바람직하다.

(3) **배양검사:** 배양검사는 헬리코박터 감염의 진단 목적으로 임상에서 이용되기에는 검사 방법이 너무 복잡하고 오래 걸려 사용되지 않지만 헬리코박터 제균 치료에 실패한 경우는 항생제 내성 검사를 통해 2차 제균 요법 내지 3차 제균 요법을 선정하는 것이 바람직하다.

4) 치료 후 추적 검사

우리나라에서의 PPI 삼제요법 후 per protocol 분석방법으로의 제균율이 70-80% 정도로 나타나고 있기에 제균 치료

후 헬리코박터가 제균되었는지 확인하는 것이 바람직하다. 특히 모든 위궤양 환자, 합병증을 동반한 십이지장궤양 환자, 조기 위암 환자, 변연부 B세포 림프종(MALT type) 환자와 치료 후 증상이 남아 있거나 증상이 재발된 십이지장궤양 환자에서는 추적 검사를 시행하여 제균 치료 성공 여부, 위암 여부, 궤양 병변의 재발 여부를 각각 확인하여야 한다. 추적 검사는 치료 종료 후 최소한 2주 경과 후에 시행하여야 한다.^{19,20} 추적 검사로는 요소호기 검사가 가장 유용하나 위궤양 치료 후 위암과의 감별을 위해 내시경 검사가 필요한 경우는 전정부와 체부에서 내시경 생검 조직을 이용한 요소분해효소 검사 및 조직학적 검사(Giemsa 염색법 혹은 Warthin-Starry 은 염색법)가 추천된다.

제균 치료 후 헬리코박터가 제균되었는지 확인하는 것이 바람직하다. 특히 모든 위궤양 환자, 합병증을 동반한 십이지장 궤양 환자, 조기 위암 환자, 변연부 B세포 림프종(MALT type) 환자와 치료 후 증상이 남아 있거나 증상이 재발된 십이지장궤양 환자에서는 추적 검사를 시행하여 제균 치료 성공 여부, 위암 여부, 궤양 병변의 재발 여부를 각각 확인하여야 한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

제균 확인 검사는 최소한 제균 치료 종료 2주 경과 후에 시행한다. 제균 확인 검사로는 요소호기 검사가 가장 유용하나 위궤양 치료 후 위암과의 감별을 위해 내시경이 필요한 경우는 전정부와 체부에서 내시경 생검 조직을 이용한 요소분해효소 검사 및 조직 검사(Giemsa 염색법 혹은 Warthin-Starry 은 염색법)를 추천한다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

3. 헬리코박터 파일로리 감염의 치료 대상 및 치료 방법

1998년 이후 지금까지 나온 증거를 모아 헬리코박터 감염의 치료 대상을 정리하면 Table 3과 같다. 특히 조기위암이 제균 치료 대상이 되었고 위암 직계가족, 설명되지 않는 철분 결핍 빈혈, 만성 특발 혈소판 감소증에서 헬리코박터 제균이 필요하다는 의견이 지배적이다.

1) 치료 대상

(1) **헬리코박터에 감염된 소화성궤양 환자:** 한국인에서의 헬리코박터는 십이지장궤양 환자의 90-95%, 위궤양 환자의 60-80%에서 발견되며 헬리코박터를 제균하면 소화성궤양의 재발률이 현저히 감소된다. 헬리코박터를 제균하지 않은 경우 십이지장궤양의 재발률은 60-100%로 높다가 헬리

Table 3. Indication for *Helicobacter pylori* Eradication

Definite indication
1) Peptic ulcer including scar
2) Marginal zone B cell lymphoma (MALT type)*
3) Early gastric cancer
Recommended indication
1) First relatives of gastric cancer patients
2) Unexplained iron deficiency anemia
3) Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura
Possible indication
1) Atrophic gastritis
2) Non-ulcer dyspepsia
3) Long-term use of NSAID

* Low grade MALToma has been renamed as Marginal zone B cell lymphoma (MALT type).

코박터가 성공적으로 제균된 경우 5% 이내로 감소되는 것으로 보고되어 있다. 특히 출혈 궤양의 경우 헬리코박터를 제균하면 재출혈을 예방할 수 있는 것으로 알려져 헬리코박터 양성 소화성궤양 환자에서의 제균 치료는 논란의 여지가 없다. 그러나 우리나라에서도 40대 이하에서 헬리코박터 유병률이 급격히 줄어들고 있으나² 고연령 인구의 증가와 이들 연령에서의 심혈관질환, 뇌동맥질환 및 관절염의 증가로 비스테로이드소염제나 아스피린의 복용이 늘어나면서 헬리코박터 음성 소화성궤양이 늘어 전반적인 소화성궤양 환자의 유병률은 줄지 않고 있다.²¹

(2) 변연부 B세포 림프종(MALT type): 위에서 발생하는 림프종의 92-100%에서 헬리코박터가 발견되고 초기 병기의 변연부 B세포 림프종(MALT type)은 헬리코박터 제균 요법 후 소실되는 것으로 보고되고 있다. 따라서 악성 세포가 위점막과 점막하층에 국한되어 있는 IE₁ 병기의 경우 헬리코박터를 치료하는 것이 현실점에서는 타당하다고 인정되고 있다. 진행된 림프종의 경우와 고악성도의 경우에는 헬리코박터를 치료하여도 림프종이 완전히 소실되지 않으므로 IE₁ 병기보다 진행된 병변의 경우와 조직 검사에서 고악성도 림프종의 경우에는 헬리코박터에 대한 치료만으로 완치를 기대하기 어렵다.

(3) 조기 위암

헬리코박터는 위암과 연관성이 높으므로 헬리코박터에 감염되어 있는 조기 위암 환자에서는 위암 치료 후 제균 치료를 추천한다(증거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음).

헬리코박터는 위암과의 연관성이 입증되어 있는 상태로 헬리코박터에 감염되어 있는 경우 위암 발생의 위험성이 약 3.8배 증가되는 것으로 보고되어 있으며²² 1994년 세계 보건

기구에 의해 분명한 발암 인자로 분류되었다.²³ 일본의 Uemura 등은 조기 위암의 내시경적 절제술 후 헬리코박터에 대한 제균 요법을 시행한 경우 조기 위암의 재발률이 제균 요법을 받지 않은 군에 비해 현저히 낮음을 보고하였고,²⁴ 그 외 비슷한 보고가 계속 나오고 있다.^{25,26} 따라서 조기 위암 치료 전후로 위암 재발의 예방을 위하여 헬리코박터를 치료하는 것이 필요하다고 정리되어(Table 3) 2008년부터 법정 비급여로 제균을 시행하고 있으나 향후 보험으로의 전환이 필요한 상황이다.

전반적으로 헬리코박터 감염과 위암의 관계를 보면 장형은 물론 미만형의 위암도 헬리코박터 감염과 관련이 있으며 전정부와 체부에 위치한 위선암종 모두 헬리코박터 감염과 관계가 있는 것으로 인정되고 있다. 다만 분문부 위암의 발생에 있어서의 헬리코박터 감염 효과에 대해서는 큰 상관관계가 없다고 알려지고 있다.

(4) 위암의 가족력이 있는 경우

위암의 가족력이 있는 경우, 헬리코박터에 감염된 가족에 대하여 제균 치료를 추천한다(증거 수준: 중등도, 권고 등급: 중등도).

위암 환자의 10-15%가 위암의 가족력이 있고 위암 환자의 형제자매에서 위암의 발생률이 2배 내지 3배 증가하는 것으로 보고되어²⁷ 위암 가족력이 있는 경우 위암의 위험인자인 헬리코박터 제균 치료가 고려되고 있다.²⁸⁻³¹ 최근 국내에서도 위암 가족력이 있는 경우 위암 발생률이 3배 증가하고 위암 직계가족에서 헬리코박터에 감염된 경우 위암 발생률이 5.3배로 증가하여³² 위암 가족력이 있는 경우 헬리코박터 감염 치료가 추천된다(Table 3). 그러나 향후 이에 대한 더 많은 국내연구를 통해 그 증거를 확보하는 것이 필요할 것으로 보인다.

(5) 조직 검사에서 위축 위염이 있거나 혈청 펩시노겐 I/II ratio가 3 이하인 경우: 위축 위염과 장상피화생은 위암 전구 병변 혹은 전구 현상으로 간주된다.³³ 최근 우리나라에서도 이러한 위축 위염이나 장상피화생이 위암 발생 위험군으로 부각되어³⁴ 이와 같은 소견이 있는 경우 위내시경을 적어도 1-2년마다 시행하는 것이 추천되고 있다. 이러한 위축 위염과 장상피화생의 가장 위험 요소는 헬리코박터 감염으로 전정부, 체부에서의 대응비(odds ratio)는 각각 3배 이상으로 높고³⁵ 위암 발생 예방을 위해 헬리코박터 제균이 거론되고 있다. 그러나 위축 위염과 장상피화생이 있는 경우 헬리코박터 제균으로 위암 발생이 감소하였다는 증거가 부족하고³⁶ 제균에 의해 위축 위염은 감소하는 경우가 빈번하나³⁷ 장상피화생의 경우 그 가역성이 증명되지 않아³⁸ 이러한 상황에서의 헬리코박터 제균을 권유하는 것은 아직 그

근거가 부족하다고 생각한다. 따라서 향후 헬리코박터 제균 후 장기적인 추적 연구를 통해 장상피화생이 비가역적인 병변인지 알아보는 연구가 필요하겠다. 병리학자들 간에 위축 위염 진단의 일치율이 다소 낮고³⁹ 침습적인 조직검사를 해야 하는 어려움을 해결하고자 혈청 펩시노겐(pepsinogen, PG) I, II 측정법이 사용되고 있다.⁴⁰ 이 검사가 빈번히 사용되는 일본과는 달리 우리나라에서는 PG I 70 ng/mL 이하 수치의 위축 위염 및 장상피화생 진단율이 낮고 대신 PG I/II ratio가 3 이하일 때 조직학적인 위축 위염과 장상피화생 가능성이 높다고 밝혀진 바 있다.⁴⁰

(6) 헬리코박터 양성 소화불량증 환자: 영국을 비롯한 외국에서는 소화불량증 환자의 경우 헬리코박터에 대한 혈청 검사 후 검사 결과가 양성이면 내시경 등의 추가 검사 없이 헬리코박터를 치료하는 것이 경제적으로 유효하다고 보고하고 있다.^{41,42} 그러나 우리나라는 40대 이상 성인의 헬리코박터 감염률이 60% 이상으로 아직 높고 혈청 검사가 과거와 현재 감염 상태를 감별하기 어렵다는 점에서 이러한 접근은 다소 비현실적이다. 다만 소화불량증의 증상 호전을 기대하여 볼 수 있는 일부 소화기 질환으로 소아의 반복 복통, 재발 소화불량증, 난치 소화불량증, 소화성 궤양의 과거력이 있는 경우, 심한 위염이 있는 경우가 있을 수 있으나, 이에 대한 학문적인 검증과 토의가 더 필요하다고 판단된다.

(7) 장기간 비스테로이드소염제를 복용해야 하는 환자: 소화성궤양의 주요한 두 가지 발병 원인은 헬리코박터 감염과 비스테로이드소염제 복용이다. 헬리코박터에 감염된 환자에서 비스테로이드소염제 사용 중 소화성궤양이 생긴 경우에는 물론 헬리코박터 제균 요법을 시행하여야 한다. 그러나 비스테로이드소염제 복용에 의한 소화성궤양의 예방 목적으로 헬리코박터 제균 요법을 시행하여야 하는가에 대해서는 논란이 많은 실정이다. 비스테로이드소염제를 장기간 사용할 때 헬리코박터에 감염된 환자가 헬리코박터에 감염되지 않은 환자에 비해 궤양 발생률이 높다는 보고가 있으며, 최근 이중 맹검법에 의한 연구에서는 비스테로이드소염제 복용 시 헬리코박터를 제균시킨 환자에서 궤양의 발생률을 18.8% 줄일 수 있었다.⁴³ 또한 비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 헬리코박터 제균에 대한 메타분석에서 제균 치료를 시행한 환자군의 7.4% (34/459)와 대조군의 13.3% (64/480)에서 소화성궤양이 발생하여 대응비는 0.43이었다.⁴⁴ 이러한 근거를 기반으로 고위험 환자(소화성궤양의 과거력, 65세 이상의 고령, 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복 사용)에서는 헬리코박터 감염을 진단하기 위한 조치를 취하고 감염이 확인된 경우 치료를 시행하는 것이 좋다. 그러나 저위험 환자에서 비스테로이드소염

제 사용 이전에 헬리코박터 감염 여부를 진단하고 치료할 필요가 있는지는 명확하지 않다. 헬리코박터 감염률이 낮은 서구의 경우에는 헬리코박터 제균 치료가 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생의 저위험군에서도 궤양 발생의 예방을 위한 비용 대비 효과적인 방법으로 간주되고 있다. 그러나 헬리코박터 감염률이 매우 높은 국내에서 서구에서 추천되는 전략이 그대로 적용될 수 있는지 평가할 수 있는 자료는 거의 없는 실정이다. 따라서 현 단계에서 위험인자가 없는 비스테로이드소염제 사용 환자에서 헬리코박터 감염의 진단이나 치료는 권유되지 않는다.

(8) 헬리코박터에 감염된 환자의 배우자나 자녀: 제균 치료 성공 후 환자가 헬리코박터를 가지고 있는 가족들로부터 재감염될 가능성을 없애기 위해 배우자나 자녀에 대한 제균 치료를 고려하게 된다. 하지만 우리나라 사람에서 헬리코박터 제균 후 연 재감염률이 2.94%로 떨어진 바 있고⁸ 40대 이하에서의 감염률이 급격히 떨어지고 있어² 제균 치료 성공 후 남은 가족들에서 헬리코박터를 검사하여 양성인 경우 제균해야 한다는 주장은 다소 근거가 낮다.

(9) 역류 식도 질환으로 장기간 PPI 유지 요법을 해야 하는 환자: 헬리코박터 감염이 있는 환자가 PPI를 장기간 사용하는 경우 위축 위염 및 장상피화생의 발생이 증가된다는 보고가 있으나⁴⁵ 미국 식품 의약청(FDA)에서는 장기간의 PPI의 사용이 위축 위염, 장상피화생 및 위암의 발생률을 증가시킨다는 명백한 증거가 아직 없다고 하였으며⁴⁶ 국내에서는 아직 이에 대한 연구가 이루어진 바 없다. 따라서 현 시점에서 PPI를 장기간 사용해야 하는 역류 식도 질환 환자를 헬리코박터 제균 치료 대상에 포함시키기는 어렵다.

(10) 설명되지 않는 철분 결핍 빈혈: 2007년 미국 소화기 학회의 헬리코박터 제균 치료에 대한 가이드라인(American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection)과 같은 해 발표된 Maastricht III Consensus Report에 따르면, 철분 투여에도 호전되지 않는 원인 불명의 철분 결핍 빈혈에서 헬리코박터 제균이 빈혈 치료에 효과적일 수 있어 설명되지 않는 철분 결핍 빈혈을 제균 치료의 적응증에 포함하였다.⁴⁷ 우리나라에서 발표된 대규모 역학 조사^{48,49} 및 무작위 대조군 연구와⁵⁰ 전 세계적으로 발표된 기전 연구⁵¹가 헬리코박터와 설명되지 않는 철분 결핍 빈혈의 연관성을 뒷받침하고 있어 우리나라에서도 이러한 원인 불명의 철분 결핍 빈혈 환자에서 헬리코박터 제균이 추천된다(Table 3).

(11) 만성 특발 혈소판 감소증: 2007년 Maastricht III Consensus Report는 이 질환을 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 적응증으로 권고한 바 있다.⁵² 특발 혈소판 감소증 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)의 병리기전에서 헬리코박터의 역할은 그동안 많은 연구에서 확인되었다.

Suzuki 등⁵³과 Hayashi 등⁵⁴은 연구에서 제균 치료 후에 ITP가 호전되는 것을 보고하였고, Franchini⁵⁵는 헬리코박터가 Von Willebrand 인자와의 상호작용을 통해 혈소판 응집을 유도함으로써 ITP를 일으키는 유발 인자임을 발표하였다. 따라서 우리나라에서도 만성 특발 혈소판 감소증 환자에서 헬리코박터 제균이 추천된다(Table 3).

(12) 헬리코박터 치료를 원하는 사람: 소화성궤양의 병력은 없으나 향후 발생할 수 있는 여러 질환, 특히 위암 예방 목적을 위해 헬리코박터 감염의 치료를 원하는 경우 제균 비용, 제균 성공률, 재감염의 빈도, 내성 발생 가능성 등 현재 상황을 설명해주어야 한다. 이에 대한 충분한 설명을 이해한 후에도 치료를 원하는 경우는 제균 치료를 해주는 것이 환자 권리 측면에서 필요하다는 의견이 증가하고 있다.

2) 치료방법

(1) 헬리코박터 제균 치료법의 조건: 헬리코박터 제균 치료법으로 적합하기 위해서는 per protocol (PP) 분석에서 90% 이상, intention to treat (ITT) 분석에서 80% 이상의 치료 성공률이 있어야 하며 심각한 부작용 발생률이 5% 이하여야 한다. 또한 헬리코박터는 여러 약제를 조합하여 치료해야 하며 치료에 실패한 경우 사용된 약제에 대한 내성 발현율이 높아 이에 대한 주의가 요망된다. 따라서 치료 후 내성균 발현율이 30% 이하인 약제 조합이 바람직하다.

(2) 1차 치료제

헬리코박터의 1차 치료제로는 PPI (standard dose bid) + clarithromycin (0.5 g bid) + amoxicillin (1 g bid) 조합의 1주 내지 2주 투여가 가장 적합하다(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음).

헬리코박터의 치료로 여러 가지 약제가 시도된 바 있는데 현재 국외는 물론 국내에서도 PPI를 근간으로 하는 3제요법이 첫 단계 치료처방으로 가장 적합한 것으로 판단된다. 현재까지 국내에서 분리된 헬리코박터의 metronidazole에 대한 내성률이 높은 것으로 보고되고 있어서⁵⁶ PPI 3제요법 중 metronidazole이 포함되지 않는 PPI + clarithromycin + amoxicillin 조합의 1주 또는 2주 투여가 가장 적합하다고 생각한다. 현재까지 1주일간 치료 기간이 주로 쓰이고 있는데 1주간으로 제균 실패율이 증가하는 경향이 있어 2주 치료가 그 대안이 될 것으로 추측되었으나, 2002-2003년⁵⁷ 그리고 2006-2007년⁵⁸의 두 차례에 걸친 전국, 다기관 연구에서 1, 2주 사이에 통계적인 유의성은 없었다. 하지만 PP 분석 제균율이 80% 이하로 점차 떨어지면서 치료 기간을 2주간으로 연장함으로써 그 제균율이 증가하는지에 대한 시도는 계속될 것으로 보인다.

(3) 1차 치료에 실패한 경우의 2차 치료제

헬리코박터의 2차 치료제로는 PPI (standard dose bid) + metronidazole (0.5 g tid) + bismuth (120 mg qid) + tetracycline (0.5 g qid) 조합의 1주 내지 2주 투여가 적합하다(증거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음).

첫 단계 치료가 실패할 경우에는 quinolone 제제 등 여러 가지 시도가 있어 왔으나 기존에 사제요법에 비하여 높은 제균율을 보이는 약제가 없었다. PPI + metronidazole + bismuth + tetracycline의 4제요법은 복용하는 방법이 복잡하고 부작용 발생률이 30% 이상 높으나 현재까지 다른 대안이 별로 없어 가장 많이 사용되고 있다. 과거에는 1주 요법이 많이 사용되었으나 그 제균율이 70% 정도로 낮고⁵⁹ 최근 연구에서 1주보다는 2주 투여로 그 제균율이 의미 있게 높아⁶⁰ 1주보다는 2주 요법이 더 적합할 것으로 보이나 이는 향후 더 많은 증거가 필요할 것으로 보여 현재는 1-2주 복용이 추천되고 있다.

(4) 1, 2차 치료에 실패한 경우의 3차 치료제: 1, 2차 치료에 실패한 경우의 3차 치료방법으로는 clarithromycin 대신 levofloxacin 500 mg 1일 1회 내지 250 mg 1일 2회를 PPI와 amoxicillin과 함께 7일 내지 10일 복용하는 삼제 병합요법이 있다. 하지만 levofloxacin 삼제요법에 대한 한국경험은 74%,⁶¹ 73%⁶²로 낮아 그 효용성에 의문이 있다. Levofloxacin과 비슷한 계열인 moxifloxacin은 비교적 최근 개발된 광범위 fluoroquinolone 제제로 BMT 2차 제균 치료에 실패한 환자들 10명을 대상으로 esomeprazole 20 mg 및 amoxicillin 1 g 1일 2회, moxifloxacin 400 mg 1일 1회로 구성되는 삼제 병합요법(MEA)을 3차 치료요법으로 시행하여 제균율, 환자 유순도를 평가한 결과 PP 분석에서 90%로 매우 높은 제균율을 보였고, 복용이 간편하여 환자의 유순도가 높았다.⁶³ 하지만 moxifloxacin이 호흡기 및 이비인후과 질환에서 많이 쓰는 항생제로 자리 잡음에 따라 내성률이 높아져 *H. pylori* 제균 효용성이 떨어지고 있다는 제한점이 있다.⁶⁴ 3차 구제요법으로 연구되고 있는 또다른 약제로 rifabutin이 있는데 rifabutin은 rifamycin S의 유도체이고 낮은 pH에서도 항세균 작용이 유지되는 특징이 있으며 항비정형결핵 약제로 사용되고 있다. Pantoprazole, amoxicillin과 삼제 병합요법의 형태로 10일간 투여한 결과 ITT 분석에서는 66-86%, PP 분석에서는 68-86%의 제균율을 보여 기존의 사제 요법과 유사한 성적을 보고한 바 있다.⁶⁵ 하지만 rifabutin 가격이 매우 비싸면서, 백혈구와 혈소판 감소증과 같은 골수억제의 부작용이 보고된 바 있고 우리나라에서 헬리코박터 3차 제균요법으로 증명된 바 없으며 결핵균에 대한 내성 출현 가능성 때문에 결핵의 발생률이 높은 우리나라에서는 여러 번의 제균

치료에 실패한 경우에 한하여 구제요법으로 시도되어야 할 것이다.

결 론

1998년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서 “한국인에서의 *Helicobacter pylori*의 진단과 치료”에 관한 합의도출이 이루어진 후 11년이 흘렀다. 그 사이 헬리코박터 감염이 위암의 가장 중요한 원인으로 인정되었고 위암 발생 예방을 위해서 헬리코박터 제균의 필요성이 대두되고 있다. 동시에 헬리코박터 유병률이 40대 미만과 서울, 경기 지역을 중심으로 감소하였고, 헬리코박터 제균력이 급격히 증가하면서 헬리코박터 재감염률 또한 낮아지고 있다. 하지만 제균 실패율 또한 높아져 항생제 내성의 문제가 부각되는 바 그동안 발표된 문헌을 바탕으로 헬리코박터 감염 진단과 치료에 대한 가이드라인을 제안했다. 이번 가이드라인에서는 헬리코박터 제균 대상으로 반흔을 포함한 소화성궤양 및 변연부 B세포 림프종(MALT type)과 함께 조기 위암 환자를 그 제균 대상으로 추가하였고 위암 직계가족, 설명되지 않는 철분 결핍 빈혈, 만성 특발 혈소판 감소증에서 헬리코박터 제균 치료를 추천하였다. 위암의 전구현상으로 인정되는 위축 위염과 소화불량증 환자의 경우 헬리코박터 제균 적응증이라고 보기에는 아직 그 증거가 부족하다고 정리하였다. 헬리코박터 치료 방법으로는 clarithromycin을 포함한 PPI 근간 삼제요법 1-2주를 1차 치료로 추천하였고, 이에 실패한 경우 1-2주의 사제요법을 추천하였다.

참고문헌

1. Korean *Helicobacter pylori* Study Group. 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. Chung JI, Kim N, Kang KP, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in the health check-up population in 2007. Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res 2008;8: 71-75.
4. Kim JH, Kim HY, Kim N, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:969-975.
5. Kim N, Kim JG, Kim JH, et al. Risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Korean population. Korean J Med 2000;59:376-387.
6. Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Long-term outcomes after *Helicobacter pylori* eradication with second-line, bismuth containing quadruple therapy in Korea. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:515-519.
7. Chung WC, Cho YS, Jeong JJ, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to the disease and therapeutic regimens, and reinfection rate after successful eradication in a tertiary clinic. Korean J Gastroenterol 2003;41:1-8.
8. Lee JH, Kim N, Jae II Chung JI, et al. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and reinfection rate of *Helicobacter pylori* in South Korea. Helicobacter 2008;13:288-294.
9. Son JW, Han SY, Choi SY, Shin WW, Hong SH, Han JY. Comparison of simple diagnostic methods for *Helicobacter pylori* gastritis. Korean J Intern Med 1994;46:62-71.
10. Lee WJ, Kim JG, Kim YT, et al. Evaluation of serological diagnosis for *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 1994;26:631-636.
11. Hong SP, Park HJ, Park IS, Lee KW, Kim HG. Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection comparison of diagnostic values between HM-CAP (EPI) and GAP (Bio-Rad) test. Korean J Gastroenterol 1995;27:167-173.
12. Kim SY, Ahn JS, Ha YJ, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients using enzyme-linked immunosorbent assay. J Immunoassay 1998;19:251-270.
13. Choe YH. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. Korean J Pediatr 2004;47:235-239.
14. Choi KD, Yang HR, Seo JK, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. J Korean Gastroenterol 2001;38:154-160.
15. Yang HR, Seo JK. Role of enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* stool antigen in confirming eradication after quadruple therapy in children. Korean J Pediatric Gastroenterol Nutr 2004;7:153-162.
16. Yang HR, Seo JK. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) tests in children before and after eradication therapy: comparison of rapid immunochromatographic assay and HpSA ELISA. Dig Dis Sci 2008;53:2053-2058.
17. Yoo JY, Kim N, Park YS, et al. Detection rate of *Helicobacter pylori* against a background of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. J Clin Gastroenterol 2007;41:751-755.
18. Shin CM, Kim N, Lee HS, et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. Helicobacter 2009;14: 512-519.
19. 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.
20. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:553-557.
 21. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28,893 Koreans from 1995 to 2005. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
 22. Sander JO, Zanten VV, Sherman PM, Hunt RH. *Helicobacter pylori*: new developments and treatments. *Canadian Med Assoc J* 1997;156:1565-1574.
 23. World Health Organization. LARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human. Lyon, 1994;61:177.
 24. 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 Bio Prev* 1997;6:639-643.
 25. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
 26. Matsukura N, Tajiri T, Kato S, Togashi A, Masuda G, Fujita I. *Helicobacter pylori* eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer* 2003;6:100-107.
 27. Zanghieri G, DiGregori C, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66:2047-2451.
 28. 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.
 29. Leung WK, Ng EK, Lam CC, et al. *Helicobacter pylori* infection in 1st degree relatives of Chinese gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:274-279.
 30. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2006;123:1429-1432.
 31. Palli D, Galli M, Caporaso NE, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:15-18.
 32. 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* 2009 in press.
 33. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihmäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173-177.
 34. 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.
 35. Kim N, Park YS, Cho SI, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008;13:245-255.
 36. 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.
 37. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-386.
 38. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12 (suppl 2):S32-S38.
 39. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1249-1259.
 40. Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13:146-156.
 41. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Sys Rev* 2006;(2):CD002096.
 42. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;129:1910-1917.
 43. Rauws EA, Tytgat GN. *Helicobacter pylori*, gastritis and non-steroidal drugs. *Current Opinion Gastroenterol* 1997;13:40-42.
 44. Vergara M, Catalan 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.
 45. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;18:1018-1022.
 46. Freston JW. Long-term acid control and proton pump inhibitors: interaction and safety issues in perspective. *Am J Gastroenterol* 1997;92:51S-57S.
 47. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterol-

- ogy Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-1825.
48. Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. J Pediatr 2001;139:100-104.
49. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. Arch Dis Child 2003; 88:178.
50. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. Helicobacter 1999;4:135-139.
51. Dubois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. Am J Gastroenterol 2005;100:453-459.
52. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 1999;45(suppl 1):S136-S139.
53. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2005;100:1265-1270.
54. Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Int 2005;47:292-295.
55. Franchini M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: proposal of a new pathogenic mechanism involving *Helicobacter pylori* infection. Med Hypotheses 2005;65:1128-1131.
56. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 15-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
57. 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.
58. Kim N, Park SH, Seo GS, et al. Lafutidine vs. lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for 1 vs. 2 week for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. Helicobacter 2008;13:542-549.
59. Park MJ, Choi IJ, Kim JS, et al. Efficacy of quadruple therapy as retreatment regimen in *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol 2000;36:457-464.
60. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. Helicobacter in press.
61. Lee JH, Hong SP, Kwon CI, et al. The efficacy of levofloxacin based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Korean J Gastroenterol 2006;48:19-24.
62. Kang MS, Park DI, Yun JW, et al. Levofloxacin-azithromycin combined triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Korean J Gastroenterol 2006;47:30-36.
63. Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Trial of Moxifloxacin-containing triple therapy after initial and second-line treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2005;45:111-117.
64. Yoon H, Kim N, Lee BH, et al. Moxifloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication. Helicobacter 2009;14:77-85.
65. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two 'rescue' therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. Am J Gastroenterol 2001;96:58-62.