



<https://www.helicojournal.org>

Received October 16, 2023
Revised November 7, 2023
Accepted November 7, 2023

Corresponding author
Jong Kyu Park, MD, PhD
Department of Internal Medicine,
Gangneung Asan Hospital,
University of Ulsan College of Medicine,
38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon,
Gangneung 25440, Korea
E-mail: sajahoooo@naver.com

Availability of Data and Material
The datasets generated or analyzed during the study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest
Jong Kyu Park, a contributing editor of *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article.

Funding Statement
None

Acknowledgements
None

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The Recurrence of *Helicobacter pylori* Infection: Recrudescence Versus Reinfection

Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

*Helicobacter pylori*의 재발: 재활성화와 재감염

박종규

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 만성적으로 위점막의 손상을 유발하여 위염과 위궤양, 위암 발생의 원인이 된다. 2015년 교토 합의에서는 *H. pylori*를 감염성 질환으로 분류하였고, *H. pylori* 감염 환자에서 다른 고려사항이 없다면 제균치료를 시행하도록 권고하였다.¹ 하지만 이러한 진단 및 치료지침의 적용에도 불구하고 *H. pylori*의 감염율은 여전히 높다. 이러한 이유 중 하나로 제균치료 후 발생하는 *H. pylori*의 재발을 주목해야 한다. 한 보고에 의하면 지난 30년간 *H. pylori*의 재발율은 큰 변화를 보이지 않았다.² *H. pylori*의 재발은 제균치료로 *H. pylori*가 제균된 환자에서 다시 *H. pylori*의 활동성 감염이 확인된 경우로 재활성화(recrudescence)와 재감염(reinfection)으로 발생한다. 재활성화는 원래의 *H. pylori* 균주가 다시 나타나는 것으로, 제균치료에 의해 일시적으로 억제되어 위음성을 보이다가 재집락 후 활성화되어 다시 검출되는 경우를 말한다. 재감염은 새로운 균주의 *H. pylori*에 감염되거나, 원래의 *H. pylori*와 유전적으로 비슷한 동종의 균주에 다시 감염되는 경우를 말한다. 본고에서는 제균치료 이후 발생하는 *H. pylori*의 재발과 재발에 관련된 인자에 대해 알아보고 재발을 줄이기 위한 방법을 논하고자 한다.

재활성화는 제균치료의 실패를 의미하는 것으로, 제균율이 낮은 치료요법으로 제균한 경우 흔히 발생하고,³ 재감염은 *H. pylori*에 재노출되는 것으로, *H. pylori*의 유병률이 높거나 위생상태가 불량한 경우 발생한다.⁴ 그러나 *H. pylori*의 재발이 새로운 균주에 의한 재감염인지, 원래 균주에 의한 재활성화인지 알기 어렵기 때문에 재감염과 재활성화를 감별하기는 쉽지않다. 따라서 보통 치료 종료 시점에서 재발까지의 기간을 기준으로 재감염과 재활성화를 구분 짓는데, 재발까지의 기간이 길수록 새로운 균주에 의한 재감염의 가능성이 높기 때문이다. 일반적으로 *H. pylori* 제균 후 1년 이내에 재발된 경우를 재활성화로 간주하지만,⁵⁻⁷ 6개월부터 2년까지 다양하게 간주되고 있다.^{2,8} 한 대규모의 연구를 보면⁷ *H. pylori* 제균 이후 누적 연간 재발율이 1년 후 5.3%, 2년 후 6.8%, 3년 후 7%, 4년 후 7.6%, 5년 후 9.3%였다. 제균 후 1년 이내 재발율이 가장 높고

이후 비슷한 비율로 증가하는 것을 알 수 있는데, 이는 제균 후 첫 1년 동안의 재발은 주로 *H. pylori*의 재활성화에 의한 것임을 나타낸다. 한편 국내 연구에서는⁸ 1차 제균치료나 2차 제균치료와 상관 없이 제균 후 2년까지는 높은 재발율을 보이다 이후 급격히 감소되었다(9.3% vs. 2.0%, 4.5% vs. 2.9%). 다른 국내 연구를 보면 중합효소 연쇄반응에 기반한 제한효소 절편길이 다형성 분석(restriction fragment length polymorphism, RFLP)을 이용하여 *H. pylori*의 재활성화와 재감염을 감별하였는데 제균 후 6-24개월에 재발한 10명 중 8명은 재활성화에 의해, 2명은 재감염에 의한 것으로 보고하였다. 이런 소견을 종합하면 국내에서는 제균 후 2년까지는 재활성화에 의한 재발로 간주할 수 있다.

H. pylori 재발율에 대해 체계적으로 분석한 연구를 보면 글로벌 연간 재발율 4.3%였고, 재감염율과 재활성화율은 각각 3.1%, 2.2%였다.² 국내 연구에서 *H. pylori* 제균 후 연간 재발율은 4.3%±2.6% (0.91%-9.7%)로 글로벌 연간 재발율과 비슷하였지만, 전체 재발율은 11.4%±8.9% (2.7%-31.2%)로 높게 나타났다(Table 1).^{5,8-17} 제균 후 2년 이내를 재활성화에 의한 재발로 정의한다면 국내에서 재활성화율은 8.6%±6.8% (2.7%-25.0%)로 높게 나타났고, 1년 이내로 정의한다면 4.4%±4.9% (1.5%-17.0%)가 재활성화에 의한 재발이었다.

H. pylori 재활성화는 제균되지 않고 숨어있는 소량의 *H. pylori* 또는 휴면상태의 *H. pylori*와 제균확인검사의 위음성

과 관련되고,¹⁸ 제균요법의 효능, 제균검사 방법, *H. pylori*의 구강 내 군집락, 구균형(coccoid form)의 *H. pylori*, 미생물막(biofilm) 등의 영향을 받는다. 항생제 내성이나 순응도 감소로 인한 낮은 제균율을 보이는 제균요법은 *H. pylori*를 완전히 박멸하지 못해 재활성화를 유발하게 된다.¹⁹ 즉 제균율이 낮을수록 재활성화율은 증가된다. *H. pylori* 검사 전 1개월 이내 항생제를 복용하였거나, 2주내 양성자펌프억제제를 복용한 경우 요소분해효소(urease)의 활성도를 감소시켜 요소호기검사나 급속요소분해효소검사 등 요소분해효소를 이용하는 검사는 위음성을 보일 수 있다. 현재 *H. pylori* 제균 여부를 확인하기 위한 검사는 제균 종료시점에서 적어도 1개월 이후에 시행하고 있지만,²⁰ 일부 연구는 위음성율을 감소시키기 위해 2개월이후 시행할 것을 주장하였다.^{18,21} *H. pylori*는 항문-구강, 구강-구강, 위-구강 등의 경로를 통해 감염되기 때문에 구강은 *H. pylori* 감염에서 중요한 역할을 한다. 특히 구강 내 치석(dental plaque), 치관관(root canal)은 *H. pylori*가 생존하기 적합한 환경이 될 수 있다.²² 23개의 연구를 분석한 메타분석에서 위내 *H. pylori*와 치석 내 *H. pylori* 감염 상태에 대한 일치율은 82%로 높게 나타났고, 동시에 감염된 경우도 약 50%였다.²³ 위와 구강 내 제균율을 비교한 연구를 보면 제균율이 각각 85.8%, 5.7%였는데,²⁴ 이는 일반적인 제균요법으로는 구강내 *H. pylori*를 박멸하기가 어렵다는 것을 보여준다. *H. pylori*의 재발에 대한 치주치료의 효과

Table 1. Studies on *H. pylori* recurrence in Korea

Study	Publication year	Study design	Sample size	Eradication treatment	Time for defining eradication (weeks)	Recurrence rate (%) in time (year) elapsed after eradication					Annual reinfection (% per patient year)	Recurrence rate (%)
						<1	1-2	2-3	3-4	4-5		
Kim et al. ⁹	2002	Prospective	74	PAC	1-2	2.7	0				2.7	2.7
Kim et al. ¹⁰	2005	Prospective	67	PAC	2	1.5	1.5*		4.5*		4.1	16.4
Na et al. ¹¹	2007	Prospective	167	PAC, PBMT, MAP	1	2.4	1.8	1.8				6
Kim et al. ¹⁶	2008	Retrospective	129	PAC, PBMT, MAP	NA	17	8	4	0			22.5
Lee et al. ¹²	2008	Prospective	163	PAC	1	1.8	1.9	1.3			2.9	4.9
Ryu et al. ⁵	2010	Prospective	186	PAC, PBMT, HBMT			7.5	11.3	8.9	12.9	9.1	31.2
Kim et al. ¹⁵	2013	Prospective	746	PAC	1	2.3	2.2	5.7	3.6	3.5	3.5	10.9
Kim et al. ¹³	2013	Prospective	222	PBMT	2		9.07	7.1	0	0	4.5	13.3
				MAP	2		14.8	8.7	1	4.6	6.5	19.2
Kim et al. ⁸	2014	Prospective	1283	PAC	1-2	4.2	11.8	5.4	4.5	0	9.3 [†] , 2.0 [‡]	3.4
			394	PBMT	2	2.1	5.1	3.7	11.1	16.6	4.5 [†] , 2.9 [‡]	2.8
Choi et al. ¹⁴	2019	Retrospective	647	PAC	1-2	5.4					3.1	11.8
Nam et al. ¹⁷	2019	Prospective	647	PAC, PBMT, MAP	1						0.91	3.3

*During 1.5 year; †Within 2-year follow-up; ‡After 2-year follow-up.

NA, not available; MAP, moxifloxacin+amoxicillin+proton pump inhibitor; PAC, proton pump inhibitor+amoxicillin+clarithromycin; PBMT, proton pump inhibitor+bismuth+metronidazole+tetracyclin; HBMT, H₂ receptor blocker+bismuth+metronidazole+tetracyclin.

를 분석한 메타연구를 보면 제균치료와 치주치료를 병행한 경우 *H. pylori*의 재발 위험성을 63%나 감소시켰다.²² 따라서 *H. pylori*의 재활성화를 예방하기 위해 구강 내 *H. pylori*의 관리가 필요해 보인다. 하지만 연구집단의 크기, 연구 방법의 다양성 등으로 아직 일반화하기는 어려우며, 양질의 연구가 더 필요하다. *H. pylori*는 부적절한 환경(항생제의 사용, 위산도 변화, 영양 결핍 등)에 노출되었을 때 간균형의 *H. pylori*가 방어기전의 일종으로 휴지기 상태의 구균형의 *H. pylori*로 변할 수 있다.²⁵ 구균형의 *H. pylori*는 대사 활성도가 감소되어 있어 일반적인 검사법으로는 진단하기 어렵다. 환경이 좋아지면 구균형의 *H. pylori*는 다시 간균형으로 전환되어 집락을 형성하고 증식하여 *H. pylori*의 재활성화를 유발하게 된다.^{26,27} 미생물막은 미생물들이 표면에 달라붙어 이루어진 미생물의 군집체로, *H. pylori*도 이러한 미생물막을 형성한다.²⁸ 한 연구는 *H. pylori*의 제균치료 전에 미생물막을 제거하는 N-acetylcysteine으로 전처치를 시행한 결과 제균율을 더 높일 수 있었다.²⁹ 전자 현미경으로 관찰한 연구에서는 미생물막 내의 *H. pylori*의 대부분은 구균형임을 보고하였다.³⁰ 따라서 제균치료에도 *H. pylori*의 미생물막이 잔존하고, 일반적인 검사방법으로는 진단되기 어려워 결국 *H. pylori*의 재활성화를 일으킬 수 있다.

재감염은 *H. pylori*에 다시 노출되어 발생하며, 인간개발지수(human development index, HDI), *H. pylori*의 유병률, 위생상태 등에 영향을 받는다. HDI는 국가별 국민소득, 교육 수준, 평균수명 등으로 인간개발 성취정도를 평가하는 지수로, HDI를 매우 높음에서 낮음으로 4단계로 나누어 재발율을 본 메타분석에서 HDI가 매우 높은 국가의 연간 재발율은 3.1%로 가장 낮았으며, HDI가 낮은 국가의 연간 재발율은 10.9%로 가장 높았다.² 그러나 우리나라는 HDI가 매우 높은 국가임에도 불구하고 재발율이 높은 나라로 분류되었는데, 이는 HDI 이외에 국내의 높은 *H. pylori*의 유병률이 영향을 준 것으로 생각된다. *H. pylori* 유병률도 매우 높음에서 낮음으로 4단계로 나누어 비교하였는데, 매우 높은 국가(>70%)와 낮은 국가(<30%)의 연간 재발율은 각각 10.9%, 1.6%로 상당한 차이를 보였다. *H. pylori*의 유병률이 높은 경우 재노출의 위험이 커지게 되고, 재발율도 높아지는 것을 나타낸다. *H. pylori*의 유병률은 위생상태에 영향을 받는데, 개인위생이나 공중위생이 *H. pylori* 감염과 재발율에 중요한 영향을 준다고 알려져 있다.³¹

*H. pylori*의 재발과 관련된 인자를 알아본 국내 연구를 살펴보면, 표준삼제요법으로 치료받은 970명의 환자를 평균 37.1개월 추적 관찰하였을 때 10.9%에서 재발하였는데, 남자, 낮은 소득이 재감염의 위험인자였고, 연령, 교육 정도, 임상

진단, 위축성 위염이나 장상피 화생, clarithromycin 내성은 재감염과 관련이 없었다.¹⁵ 129명을 대상으로 20.8개월 관찰한 후향적 연구에서 재발율은 22.5%였고, 원인 질환이나 만성 위염의 등급을 나타내는 *H. pylori*의 군집 밀도, 호중구, 단핵구의 침윤정도를 분석하였으나 재발과 관련된 인자는 없었다.¹⁶ 평균 42개월 동안 647명의 환자를 분석한 연구에서 재발율은 3.25%로 낮았으며, 60세 이상의 고령만이 재발의 위험인자였다.¹⁷ 재발과 관련된 인자를 알아본 국내 연구는 드물고, 분석에 포함된 인자들과 결과도 상이하여 향후 더 많은 연구가 필요한 부분이다.

*H. pylori*의 재발을 줄이기 위해서는 항생제 내성을 감안하여 제균율이 높은 제균요법을 선택하고 적절한 기간동안 치료를 해야한다. 또한 환자 순응도를 향상시키기 위한 교육과 사전 설명이 필요하다. 제균치료 이후에는 제균 여부를 반드시 확인해야 하고, 제균 종료시점에서 최소 한달 이상의 충분한 기간을 두고 제균여부를 확인해야 위음성율을 줄일 수 있다. 아직 근거는 부족하지만 구강 위생이나 치주치료도 재발 방지에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 제균치료시 구균형으로의 전환이나 미생물막의 형성을 예방하고 치료할 수 있는 분야에 대한 연구도 필요해 보인다. 우리나라는 높은 HDI에도 불구하고 *H. pylori*의 유병률은 아직 높게 유지되고 있어, 기존의 치료 정책을 뛰어넘는 새로운 치료 전략이 필요해 보인다. 최근 중국에서 전국적으로 시행된 대규모의 역학 연구에서 *H. pylori* 감염의 주 원인은 *H. pylori*에 감염된 가족에게 노출되는 것이었다. 특히 대가족이거나 세대수가 많을수록, 감염율이 높은 지역에 살수록 *H. pylori* 감염의 위험성이 높게 나타났다.³² 저자들은 개인이 아닌 가족 단위를 기준으로 치료 전략을 세울 필요가 있다고 주장하였다. 국내에서도 *H. pylori*의 감염 예방과 재발 방지를 위해 개인이 아닌 가족 단위 수준에서 새로운 치료전략을 세울 시점은 아닌지 고민이 필요해 보인다.

정리하자면 국내의 *H. pylori*의 재발율은 비교적 높았으며, 재활성화와 재감염을 구분하기는 쉽지 않으나 국내 연구결과 제균 후 2년 이내에는 재활성화에 의한 재발이 많았다. 재활성화는 제균치료에 의해 *H. pylori*가 일시적으로 억제되었다가 다시 검출되는 것으로, 제균실패를 의미하므로 구제요법을 필요로 하고, 재감염은 새로운 종류 혹은 동종의 균주에 감염되는 것으로, 일차요법이 필요하다. *H. pylori*의 재활성화와 재감염에 영향을 주는 다양한 인자들에 대한 이해가 필요하고, 가장 접근하기 쉬운 환자의 순응도를 높이기 위한 교육과 사전 설명부터 실천할 필요가 있겠다. 나아가 아직도 높은 *H. pylori*의 유병률과 재발율을 감안할 때 개인이 아닌 가족 단위의 새로운 치료 전략에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

ORCID iD

Jong Kyu Park

<https://orcid.org/0000-0002-5474-6794>

REFERENCES

- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
- Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:773-779.
- Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56-61.
- Bell GD, Powell KU, Burrige SM, et al. Reinfection or recrudescence after apparently successful eradication of *Helicobacter pylori* infection: implications for treatment of patients with duodenal ulcer disease. *Q J Med* 1993;86:375-382.
- Ryu KH, Yi SY, Na YJ, et al. Reinfection rate and endoscopic changes after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010;16:251-255.
- Zhou LY, Song ZQ, Xue Y, Li X, Li YQ, Qian JM. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection and the affecting factors: a follow-up study. *J Dig Dis* 2017;18:47-55.
- Gisbert JP, Luna M, Gómez B, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1000 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:713-719.
- Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. *Helicobacter pylori* recurrence after first- and second-line eradication therapy in Korea: the problem of recrudescence or reinfection. *Helicobacter* 2014;19:202-206.
- Kim DR, Chun HJ, Jeon YT, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication in Korean patients with peptic ulcer diseases. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2002;2:183-187.
- Kim CT, Kang PS, Lee KS, Hwang TY. *Helicobacter pylori* reinfection rate and its related factors after successful eradication: 4-year follow-up in a Korean rural community. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:39-47.
- Na HS, Hong SJ, Yoon HJ, et al. Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and reinfection rate after successful eradication. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:170-175.
- Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and reinfection rate of *H. pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2008;13:288-294.
- Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow up *Helicobacter pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy versus moxifloxacin-based triple therapy. *BMC Gastroenterol* 2013;13:138.
- Choi YK, Ahn JY, Won SH, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* reinfection in Korea: a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1696-1702.
- 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.
- Kim JH, Yang HJ, Jang ES, et al. Clinical features of re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;37:161-166.
- Nam JH, Ryu KH, Park BJ, Lee CW, Park EC. Rate and predictive factors of *Helicobacter pylori* recurrence: analysis of a screening cohort. *Saudi J Gastroenterol* 2019;25:251-256.
- Morgan DR, Torres J, Sexton R, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013;309:578-586.
- Raymond J, Thiberge JM, Dauga C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* recurrence: relapse or reinfection? Usefulness of molecular tools. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:672-678.
- Neil GA, Suchower LJ, Ronca PD, Skoglund ML. Time of *Helicobacter pylori* eradication assessment following treatment. *Helicobacter* 1997;2:13-20.
- Bruce MG, Bruden DL, Morris JM, et al. Reinfection after successful eradication of *Helicobacter pylori* in three different populations in Alaska. *Epidemiol Infect* 2015;143:1236-1246.
- Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *Helicobacter pylori* recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2012;39:1166-1173.
- Navabi N, Aramon M, Mirzazadeh A. Does the presence of the *Helicobacter pylori* in the dental plaque associate with its gastric infection? A meta-analysis and systematic review. *Dent Res J (Isfahan)* 2011;8:178-182.
- Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2011;40:317-324.
- Poursina F, Faghri J, Moghim S, et al. Assessment of cagE and babA mRNA expression during morphological conversion of *Helicobacter pylori* from spiral to coccoid. *Curr Microbiol* 2013;66:406-413.
- Cellini L, Allocati N, Angelucci D, et al. Coccoid *Helicobacter pylori* not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol Immunol* 1994;38:843-850.
- Hirukawa S, Sagara H, Kaneto S, et al. Characterization of morphological conversion of *Helicobacter pylori* under anaerobic conditions. *Microbiol Immunol* 2018;62:221-228.
- Attaran B, Falsafi T. Identification of factors associated with biofilm formation ability in the clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Iran J Biotechnol* 2017;15:58-66.
- Hamidian SM, Aletaha NS, Taslimi R, Montazeri M. An additive effect of oral N-acetyl cysteine on eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pathog* 2015;2015:540271.
- Assumpção MB, Martins LC, Melo Barbosa HP, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and stomach of patients from Northern Brazil. *World J Gastroenterol* 2010;16:3033-3039.
- Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, et al. *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:201-206.
- Zhou XZ, Lyu NH, Zhu HY, et al. Large-scale, national, family-based epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection in China: the time to change practice for related disease prevention. *Gut* 2023;72:855-869.