

REVIEW ARTICLE

헬리코박터 파일로리 연관 소화성 궤양

여세환, 양창현

동국대학교 의과대학 내과학교실

Peptic Ulcer Disease Associated with *Helicobacter pylori* Infection

Se-Hwan Yeo and Chang-Hun Yang

Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, Dongguk University School of Medicine, Gyeongju, Korea

Although the global prevalence of peptic ulcer disease (PUD) is decreasing, PUD is still one of the most common upper gastrointestinal diseases in the world due to *Helicobacter pylori* infection and increased use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In Korea, the prevalence of *H. pylori* infection is also declining, but it is still the major cause of PUD. The outcomes of *H. pylori* infection are caused by imbalances between bacterial virulence factors, host factors, and environmental influences. In this review, we describe the prevalence trends of *H. pylori* infection in Korea, the mechanism of *H. pylori* infection-related PUD, and treatment strategies. (Korean J Gastroenterol 2016;67:289-299)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Peptic ulcer; Prevalence; Epidemiology; Therapy

서론

궤양(ulcer)은 조직학적으로는 위장관 점막의 결손이 점막 하층 이하까지 침윤하는 경우로 정의하며, 점막의 결손이 점막층으로 국한된 경우는 미란(erosion)으로 정의한다. 소화성 궤양(peptic ulcer)은 위산과 펩신의 공격으로 위장관 점막에 결손이 발생하는 것을 의미하며, 식도를 포함한 위장관 전체에서 발생할 수 있으나 임상에서는 주로 위와 십이지장에 발생하는 것을 의미한다.

소화성 궤양의 증상은 무증상인 경우부터 상복부 불편감 및 통증, 속쓰림, 더부룩함, 식욕부진과 같이 다양한 증상이 나타날 수 있으며, 출혈 및 천공과 같은 심각한 합병증으로 나타날 수 있다. 이처럼 소화성 궤양은 증상이 다양하게 나타나므로 증상만으로 진단하기는 어려우며, 상부위장관 내시경 검사나 상부위장관 조영술을 통하여 진단한다.

소화성 궤양에 대하여 수많은 연구들이 이루어졌으며,

1983년 헬리코박터(*Helicobacter pylori*)가 보고된 이후 소화성 궤양의 병인에 대한 이해가 변화하였다. *H. pylori* 감염은 전 세계에 널리 분포되어 있으며, 인간에게 있어 가장 흔한 만성 감염 중 하나이다. 감염률은 각 나라에 따라 차이가 있으나 대체적으로 전 세계 인구의 절반 이상이 감염되어 있다고 알려져 있다. *H. pylori* 감염에 의한 임상양상은 위염, 위궤양, 십이지장궤양, 점막연관성 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종 및 위암 등으로 다양하게 나타난다.¹⁻³ *H. pylori* 제균 치료는 소화성 궤양의 재발을 방지하고 천공 및 출혈 등의 합병증 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 이에 각 국의 지침에서는 모든 소화성 궤양 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 권고하고 있다.⁴⁻⁸ 본 종설에서는 *H. pylori* 감염과 소화성 궤양에 대하여 살펴보고자 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 양창현, 38067, 경주시 동대로 87, 동국대학교경주병원 소화기내과

Correspondence to: Chang-Hun Yang, Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, Dongguk University Gyeongju Hospital, 87 Dongdae-ro, Gyeongju 38067, Korea. Tel: +82-54-770-8206, Fax: +82-54-770-8378, E-mail: chhyang@dongguk.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 소화성 궤양의 병인

소화성 궤양의 병인에는 공격인자와 방어인자의 균형이 중요한 개념이다.⁹ 즉, 공격인자가 증가하거나 방어인자가 감소하는 경우에 소화성 궤양이 발생할 수 있다는 것이다. 과거에는 위산 및 펩신이 유일한 공격인자로 생각되었으나, 최근 여러 연구를 통하여 *H. pylori* 감염,¹⁰ 아스피린(aspirin)을 포함한 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs) 등 또한 공격인자로 생각되고 있다.¹¹ 그 외에도 흡연, 알코올, 스트레스 및 위산 분비를 증가시키는 기타 병적 상태도 소화성 궤양의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다.¹² 방어인자로는 점액, 점막 혈류, 중탄산염(bicarbonate), 프로스타글란딘(prostaglandin) 등이 알려져 있다.

2. 역학

1) *H. pylori* 유병률

H. pylori 유병률은 지역, 인종, 연령, 성별, 사회경제적 수준 및 검사방법 등에 따라 다르다. 각 나라에 따라 차이가 있으나 대체적으로 전 세계 인구의 절반 이상이 감염되어 있으며, 유럽 및 북미에 비해 아시아 국가에서 유병률이 더 높은 것으로 알려져 있다.¹³ 그러나 최근 아시아 국가의 사회경제적 성장과 더불어 유병률이 감소하고 있다. 일본에서 시행된 한 역학조사에서 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하여 1974년, 1984년, 1994년의 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 유병률을 비교하였을 때 각각 73%, 55%, 39%로 감소하였다.¹⁴ 중국에서 시행된 한 역학조사에서도 1993년, 2003년의 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 유병률을 비교하였을 때 62.5%에서 49.3%로 감소하였다.¹⁵

우리나라에서는 대한상부위장관·헬리코박터학회의 전신인 대한 *H. pylori* 연구회에서 1998년 시행한 연구와 2005년, 2011년 전국 건강검진 수진자를 대상으로 한 역학조사가 있다. 1998년 대한 *H. pylori* 연구회에서 최초로 전국 각 지역에서 무증상인 5,732명을 대상으로 혈청학적 검사를 시행하여 *H. pylori* 유병률을 조사하였다.¹⁶ 그 결과 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 유병률은 46.6%였으며, 15세 이하의 소아(2,338명)에서는 17.2%, 16세 이상의 성인(3,394명)에서는 66.9%를 나타냈다. 2005년 전국적으로 15,916명의 건강검진 수진자를 대상으로 시행한 연구에서는 제균 치료의 과거력이 없는 무증상 16세 이상의 성인에서 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 유병률은 59.6%로 1998년에 비해 감소하였으며,¹⁷ 2011년 10,796명의 무증상 건강검진 수진자의 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 유병률은 54.4%로 1998년 및 2005년과 비교할 때 유의한 감소를 보였다.¹⁸ 1998년, 2005년, 2011년 연구의 지

역별 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 유병률은 경상도와 강원도를 제외한 전국의 모든 지역에서 유의하게 감소하였다. 또한 모든 연령에서 *H. pylori* 감염이 감소되었으며, 특히 1998년에서 2005년 사이에는 40대에서 현저하게 감소하였다(Fig. 1). 이러한 *H. pylori* 유병률의 감소는 사회경제적 수준의 향상과 이에 따른 위생환경의 호전 및 제균 치료 등에서 영향을 받은 것으로 생각된다.

2) *H. pylori* 감염경로

현재까지 연구를 통해 *H. pylori* 감염은 첫째, 사람에서 사람으로 전파되며, 둘째, 아동기에 주로 가족 내에서 감염이 일어난다고 알려져 있다.^{19,20} 사람과 사람 사이에서 *H. pylori*가 감염되는 경로는 구강-구강(oral-oral), 항문-구강(fecal-oral), 위-구강(gastro-oral) 경로가 있다. 구강-구강 감염은 미리 씹은 음식을 소아에게 먹이는 동안 균이 감염될 수 있다는 것이다. 그러나 *H. pylori* 감염이 있는 사람의 침이나 치석에서 *H. pylori*가 검출되는 비율은 매우 낮아서 실제 감염빈도는 낮을 것으로 생각된다.²¹ 항문-구강 감염은 대변으로 배출된 *H. pylori*가 사람들 사이의 직접적인 접촉이나 물 또는 음식물 같은 다른 매개체를 통하여 다른 사람의 위에 감염을 일으킨다는 것이다. *H. pylori* 항원이 대변에서 분리되고, 항문-구강 감염을 일으키는 것으로 알려져 있는 A형 간염 항체와 상관성을 보이는 것은 항문-구강 감염을 뒷받침해준다.²² 한 연구에서 구강이나 위 중 한 곳에서 *H. pylori*가 있는 경우에 다른 곳에서도 균이 발견되는 확률이 82%이라고 보고하였으며, 이러한 결과들을 통하여 위-구강(gastro-oral) 감염에 대하여 알 수 있다.²³

한편, *H. pylori*에 감염된 사람은 감염되지 않은 사람에 비해 배우자나 자녀의 감염률이 높다는 점은 *H. pylori* 감염이 가족 내에서 이루어진다는 사실을 뒷받침하는 증거라고 할 수 있다. 한 연구에서는 설명되지 않는 위염을 진단받은 소아와 부모의 *H. pylori* 감염에 대한 혈청학적 항체를 검사하였을 때, 소아가 양성인 경우에 부모에서도 양성인 경우가 더 빈번하다는 결과를 보고하였다.²⁴ 또 다른 연구에서 가족 내의 감염은 배우자 간에도 발생하여 남편이 *H. pylori*에 감염되어 있는 경우 부인에게서 감염률이 3배 정도 높다는 결과를 보여주었다.²⁵ 이렇듯 가족 내에서 *H. pylori* 감염률이 높다는 사실을 근거로, *H. pylori*에 감염된 사람만을 제균 치료하는 데 그치지 않고 가족에게도 제균 치료를 시행한 경우에 제균 치료의 결과가 더 좋았다는 연구도 있다.²⁶

그 외에 환경적인 요소로 비위생적인 물 공급이나 흙을 다루는 직업 등도 *H. pylori* 감염과 관련이 있다고 알려져 있다.²⁷

3) 소화성 궤양

서구에서 소화성 궤양의 유병률에 대하여 여러 연구들이 시행되었다. 벨기에에서 시행된 한 역학조사에 따르면 1994

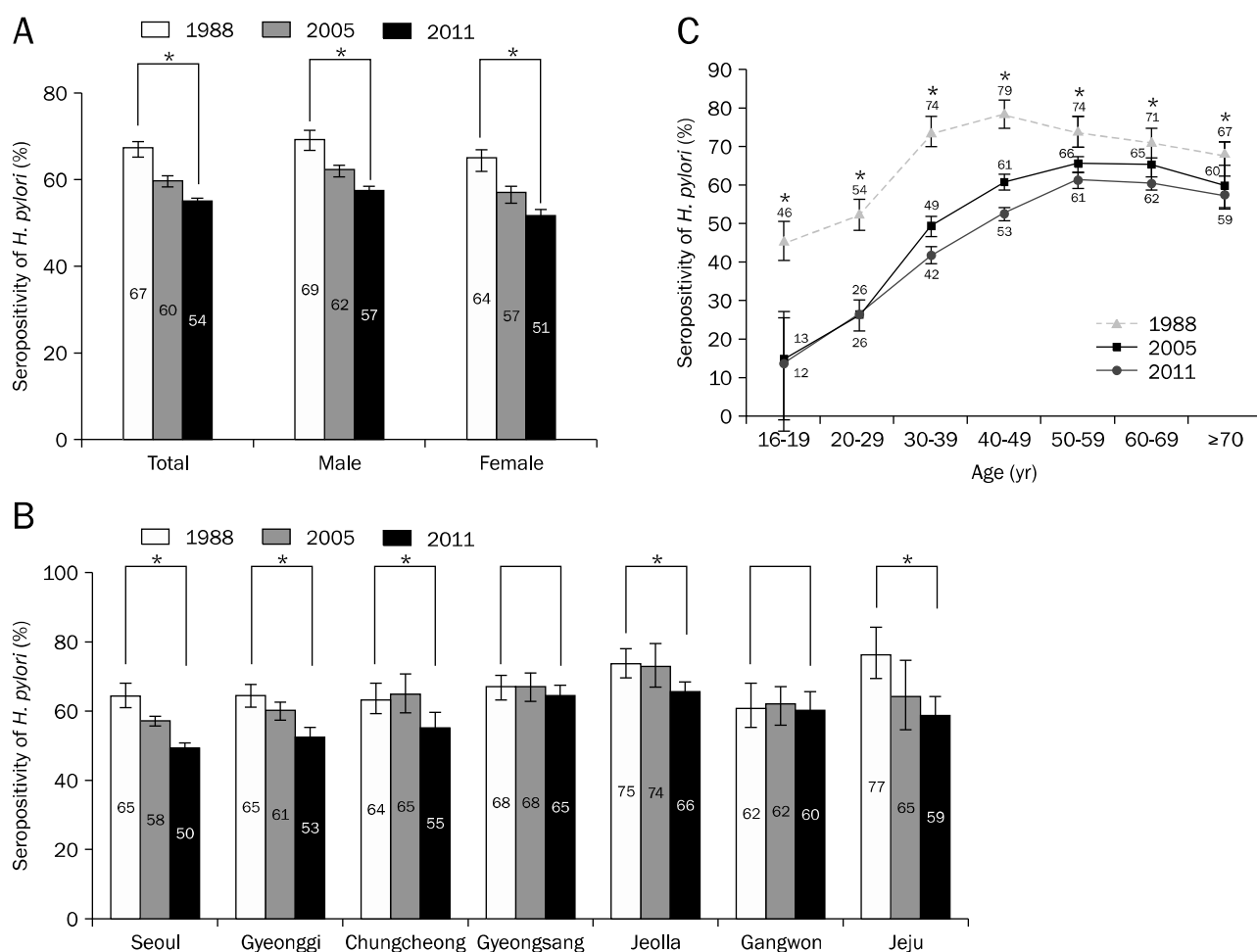


Fig. 1. Trends of seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects without a history of *H. pylori* eradication in 1998, 2005, and 2011 (* $p < 0.05$). Seroprevalence by sex (A), by geographic area (B) and by age (C).¹⁸

년과 2002년의 소화성 궤양의 유병률은 위궤양은 0.18%에서 0.10%로 감소하였고, 십이지장궤양은 0.22%에서 0.09%로 감소하였다.²⁸ 미국에서 시행된 한 역학조사에 따르면 1970-1974년과 1990-1995년의 소화성 궤양의 유병률은 위궤양은 0.68%에서 0.50%로 감소하였고, 십이지장궤양은 1.69%에서 0.53%로 감소하였다.²⁹ 스페인의 다른 역학조사에서도 1985년과 2000년의 소화성 궤양의 유병률은 0.22%에서 0.14%로 감소하였다.¹⁰ 이러한 연구들을 종합하면 유럽 및 북미 등의 서구에서 소화성 궤양의 유병률은 감소하고 있는 것으로 추정된다. 그러나 Manuel 등³⁰은 미국에서 1996년과 2005년의 소화성 궤양의 유병률은 차이가 없다고 보고하여, 서구에서 소화성 궤양의 유병률이 감소하는 추세이다가 근래에는 정체를 이루는 것으로 추정된다.

국내에서 소화성 궤양의 유병률을 살펴보면 2-3%로 보고되고 있으며,^{31,32} 소화성 궤양의 증상이 있어 상부위장관 내시경검사를 받은 환자보다 건강검진으로 상부위장관 내시경검사를 받은 환자들에서 유병률이 더 높은 것으로 알려져 있다.

이는 건강검진으로 상부위장관 내시경검사를 받은 경우, 무증상의 소화성 궤양 환자가 포함되었기 때문이라고 생각된다.^{10,33} 또한 국내에서 시행한 다른 연구에서 전국 17개 병원의 1995년, 2000년, 2005년 소화기 질환의 유병률에 대하여 조사하였는데, 소화성 궤양의 유병률은 18.0%, 19.1%, 20.2%로 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 연구에서 위궤양의 유병률은 9.6%, 10.5%, 12.0%로 증가하였으나, 십이지장궤양의 유병률은 각각 8.4%, 8.7%, 8.2%로 변화가 없었다.³⁴ 그리고 *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양의 유병률은 68.1%, 59.7%, 57.2%로 감소하였으나, 비스테로이드성 소염제와 같은 약물에 의한 소화성 궤양의 유병률은 17.6%, 19.4%, 28.0%로 점차 증가하는 경향을 보여, 인구의 고령화에 따라 소화성 궤양의 원인이 변화하고 있다는 사실을 나타냈다.³⁴ 또한 *H. pylori* 감염이나 비스테로이드성 소염제와 관련이 없는 특발성 궤양(idiopathic ulcer)의 유병률은 4-40%로 확인되어 전 세계적으로 증가하는 경향을 보였으며, 국내 연구에서도 22% 정도로 높게 나타나 이에 대한 추가적인 연구가 필요한 상태이다.³⁵

*H. pylori*는 위궤양 환자의 약 65-100%, 십이지장궤양 환자의 약 73-100%에서 검출된다.^{36,37} 제균 치료 후 위궤양의 재발률은 59%에서 4%로, 십이지장궤양의 재발률은 67%에서 6%로 감소하였다.³⁸ 또한 제균 치료 후 재감염이 발생하지 않은 환자에서는 소화성 궤양의 재발이 없었으나, 재감염이 발생한 환자에서 40% 가량의 소화성 궤양이 재발하였다.³⁹ 이러한 연구들을 통해서 *H. pylori* 감염이 소화성 궤양의 발병 원인을 알 수 있다.

3. *H. pylori* 감염이 소화성 궤양을 일으키는 기전

전 세계 인구의 절반 이상이 *H. pylori*에 감염이 되어 있으나, 감염자의 10% 미만에서 소화성 궤양, 1-3%에서 위선암, 0.1% 미만에서 점막연관성 림프조직 림프종이 나타나는 등의 다양한 결과를 보인다. 이는 질병 발생에 영향을 주는 숙주와 세균 간에 여러 인자가 상호작용하기 때문이며, 그 중에서도 *H. pylori*가 지닌 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 세균 독성 발현에 중요한 역할을 하기 때문이다. *H. pylori* 감염이 소화성 궤양을 일으키는 기전은 세균이 분비하는 독성 물질들에 의한 국소적 손상, 숙주의 국소 또는 전신 면역반응에 의한 손상, 이러한 과정을 거쳐 가스트린(gastrin) 분비 항진 및 소마토스타틴(somatostatin) 분비 억제에 따른 위산분비 과다 등으로 알려져 있다.⁴⁰ 위궤양 환자에서 *H. pylori* 균 집락과 염증이 전정부(antrum)와 위체부(stomach body)에서 동일하게 나타나지만, 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori* 균 집락과 염증이 전정부에 집중되어 나타나며 위산을 분비하는 위체부는 상대적으로 균 집락과 염증이 적게 나타난다. 그 결과 위궤양 환자에서 위산 분비가 상대적으로 감소되어 있지만, 십이지장궤양 환자에서 위산 분비가 증가되어 있는 경우가 많다. 그러나 *H. pylori*에 감염된 환자 중 일부에서만 소화성 궤양이 발생하고 있으며, 소화성 궤양의 발생에는 *H. pylori* 감염 이외에도 숙주 인자 및 환경 인자 등의 여러 인자들이 겹쳐져 질병 상태를 유발하는 것으로 생각되고 있다.⁴¹

1) 독성 인자

주된 독성 인자로는 균이 감염을 유지할 수 있도록 하는 정착 인자와 질병을 유발하는 질병 인자가 있다. 정착 인자로는 편모(flagella), 부착소(adhesin), 조직분해효소(leucine aminopeptidase, glycosulfatase, phospholipase 등), 요소분해효소(urease) 등이 있으며, 질병 인자로는 CagA 단백질, VacA 단백질, BabA 단백질 및 OipA 단백질 등이 있다. 상기 인자들의 분비 능력으로 *H. pylori*를 분류하기도 한다.

(1) 정착 인자: *H. pylori*는 편모를 이용하여 위 점막에서 활발한 운동성을 가진다. 위 점막층을 침투할 수 있으며, 위 점막층과 상피세포의 접합부에서 자유롭게 이동하며 살아갈 수 있다.

부착소는 인체 점막 표면에서 감염을 일으키는 세균들에게서 관찰되는 성분으로, *H. pylori* 역시 HpaA (*H. pylori* adhesin A)와 lipid-binding 등을 통하여 위 점막 상피세포에 정착할 수 있다. 이러한 부착소를 이용하여 *H. pylori*는 위 점막 상피세포에 부착하며, 균집락 형성 및 감염과 숙주세포 내로 독성인자의 이동이 가능해진다.

*H. pylori*는 leucine aminopeptidase, glycosulfatase, phospholipase 등의 조직분해효소를 합성한다. Leucine aminopeptidase는 알부민(albumin)을, glycosulfatase는 점액소(mucin)를 분해하며, phospholipase는 위 점막 상피세포의 세포막을 파괴한다.

*H. pylori*는 위산 분비를 조절하는 전정부에 서식하며 위 내용물의 pH를 감지하여 요소분해효소를 생성한다. 이를 통하여 요소가 분해되어 암모니아가 생성되면, 전정부의 pH를 상승시켜 산도 감지능이 감소된다. 또한 생성된 암모니아와 기타 세균산물들이 상피세포를 손상시키게 된다.

(2) 질병 인자: *H. pylori* 유전체에는 많은 유전적 다형성이 존재하는데, 그 중 *cag* PAI (*cag* pathogenicity island)가 잘 알려져 있다. *H. pylori*는 위 점막 상피세포에 부착한 후 *cag* PAI를 통해 type IV *cag* secretory system을 발현하여 숙주세포 내로 CagA 단백을 주입하며, 이를 통해 세포의 분열 및 증식, 사이토카인(cytokine)의 생산에 영향을 미친다. 서구에서는 *H. pylori* 균주의 약 60%에서 *cag* PAI가 양성인 반면 우리나라를 포함한 아시아에서는 100% 양성이다. *cag* PAI 음성 *H. pylori*에 감염된 경우와 비교하여, *cag* PAI 양성 *H. pylori* 감염에서 위축성 위염 및 위선암 발생의 위험도가 더 높다고 알려져 있다.⁴²

VacA 단백질은 *H. pylori*의 *vacA* 유전자 발현 산물로, 87 kDa 크기의 단백질이다. VacA 단백질은 숙주세포의 공포화(vacuolation)를 유발하는 세포독소(cytotoxin)로 알려져 있으며, *H. pylori* 감염에 대한 숙주세포의 T세포 반응을 억제함으로써 감염이 지속되도록 한다.⁴³ VacA 단백질은 위 점막 상피세포의 형태를 변형시켜 방벽효과를 파괴하고, 세포내 엔도솜(endosome) 구획 및 미토콘드리아의 외막 등을 파괴하여 세포의 공포화를 일으켜 세포사멸을 유도한다. VacA 단백질이 결합하는 위 점막 상피세포의 수용체 중 receptor type protein tyrosine phosphatase는 세포의 증식, 분화, 부착 등과 관련이 있으며 이를 통해 소화성 궤양을 일으키는 것으로 알려져 있다.

*H. pylori*가 위 점막 상피세포에 잘 부착하기 위해서는 부착소 뿐만 아니라 외막 단백질도 중요한 역할을 한다. *H. pylori*의 외막단백질에는 SabA (sialic acid-binding adhesin), BabA (blood group antigen-binding adhesin), OipA (outer inflammatory protein), DupA (duodenal ulcer pro-

moting gene), FlaA (flagella) 등이 포함되어 있는데, 이러한 단백질은 다양한 소화기 질환과 연관되어 있다고 알려져 있으며 특히 십이지장궤양 및 위선암의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

2) 숙주 인자

*H. pylori*가 위 점막 상피세포에 정착하면, 그로부터 신호가 생성되어 그 결과 일련의 면역 반응이 유발된다. 따라서 *H. pylori* 감염에 의한 초기의 면역반응은 주로 위 점막 상피세포가 담당하고 이후에는 위 점막 상피세포 하부로 모여든 면역세포에 의해 조절된다. 이러한 면역세포에 의해 나타나는 반응은 세포성 면역반응(cellular immune response)과 체액성 면역반응(humoral immune response)으로 구성된다.⁴⁴ 급성 감염시 호중구(neutrophil)가 강하게 나타나고, 만성 감염이 지속되면 T 세포와 형질세포(plasma cell)가 주로 나타난다. *H. pylori* 감염시 상피세포와 면역세포로부터 사이토카인이 분비되는데 tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 α/β , IL-6, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- σ , granulocyte-macrophage colony stimulating factor, cyclooxygenase-2 (COX-2) 등이 염증 반응에 관여한다. 그러나 *H. pylori* 감염에 대한 면역반응은 매우 복잡하기 때문에 숙주에 따라 염증의 정도가 달라질 수 있다.

3) 환경 인자

H. pylori 감염은 소아기의 환경적인 요소, 즉 사회경제적 수준, 위생환경이나 인구 밀도 등과 연관이 있다고 알려져 있다.⁴⁵ 소아기의 낮은 사회경제적 수준, 불량한 위생환경, 밀집된 거주환경 등이 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 후진국이나 개발도상국에 비하여 선진국에서 연령별 감염률이 낮다는 보고는 이러한 사실의 반영이라고 볼 수 있다. 음주에 대해서는 *H. pylori* 감염과 무관하다는 견해와 항세균 효과에 의해 *H. pylori* 감염에 대해 방어 역할을 한다는 견해가 서로 상충하고 있으며 아직 명확하지 않다.⁴⁶ 또한 흡연과 *H. pylori* 감염과의 관련성은 아직 논란이 있다.⁴⁶ 비스테로이드성 소염제의 사용이 *H. pylori* 감염에 대한 감수성을 증가시키거나 점막 손상을 악화시키지 않는 것으로 알려져 있다.⁴⁷

4. *H. pylori* 감염과 비스테로이드성 소염제 또는 아스피린

인구의 고령화에 따라 근골격계 퇴행성 질환의 증가 및 심혈관계 질환의 예방 목적으로 비스테로이드성 소염제 또는 아스피린의 사용이 동반되는 경우가 흔하다. 비스테로이드성 소염제는 다양한 기전을 통해 위장관 손상을 주게 되어 장기 사용자의 2.5%에서 소화성 궤양의 합병증으로 입원 치료를 받으며,⁴⁸ 아스피린 또한 매년 위장관 출혈의 위험성을 0.04% 정도 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁴⁹

비스테로이드성 소염제를 복용하는 환자들 중에서 소화성

궤양이 발생하는 위험 요소로는 고령, 소화성 궤양의 과거력, 스테로이드 사용, 고용량 비스테로이드성 소염제 사용, 아스피린을 포함한 여러 가지 비스테로이드성 소염제 사용, 항응고제와 항혈소판제를 사용하는 경우, 그리고 *H. pylori* 감염이 동반된 경우 등이다.⁵⁰ 비스테로이드성 소염제 또는 아스피린 복용시 소화성 궤양이 발생하는 가장 중요한 원인은 사이클로옥시게나아제(cyclooxygenase) 억제에 의해 위장관의 중요한 방어인자 중 하나인 프로스타글란딘 합성이 저해되기 때문이며, 이로 인하여 위 점막 혈류의 감소, 십이지장에서 중탄산염 분비의 감소, 위 점액 분비의 감소 및 위산 분비의 증가 등의 현상이 나타난다. 또한 혈소판의 사이클로옥시게나아제를 억제하므로 혈소판의 응집 등 지혈에 중요한 기전이 저하되어 출혈을 조장할 수 있다. 즉, 비스테로이드 소염제와 아스피린은 소화성 궤양 형성과 혈소판 기능저하를 동시에 유발하여 소화성 궤양 출혈을 일으킬 수 있는 것이다.

처음 비스테로이드성 소염제 투여시 약물 투여 전 *H. pylori* 제균 치료는 소화성 궤양과 그 합병증 발생을 줄이는 것으로 알려져 있어 권장되며, 소화성 궤양의 병력이 있는 경우 필수적으로 권장된다.⁸ 그러나 장기간 비스테로이드성 소염제를 투여하는 환자에서 *H. pylori* 감염이 소화성 궤양 발생에 미치는 영향과 효용성에 대한 연구는 부족하며, 제균 치료가 소화성 궤양의 발생위험도를 줄일 수 있다는 연구들과 영향이 없거나 오히려 소화성 궤양의 치유를 지연시킨다는 연구들이 서로 상반된다.⁵¹

5. *H. pylori* 감염의 진단

H. pylori 감염을 진단하기 위해서는 상부위장관 내시경을 사용하지 않고 진단이 가능한 비침습적 진단법과 내시경으로 조직을 채취하여 진단하는 침습적인 진단법이 있다. 비침습적 진단법으로는 요소호기검사(urea breath test, UBT), 혈청학적 검사, 대변항원검사 등이 있으며, 침습적 진단법에는 급속 요소분해효소검사(rapid urease test, CLO test), 조직 검사, 배양검사 및 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 등이 있다.

비침습적 진단법의 하나인 요소호기검사는 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 보이며, 제균 치료 후 추적검사에 편리하여 널리 사용된다. 그러나 항생제나 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 사용 중이거나 이를 중단한 직후에 시행된 요소호기검사는 정확도에 영향을 받게 되어 위음성을 나타낼 수 있다. 따라서 검사를 시행하기 2주 전부터 항생제나 양성자 펌프 억제제를 중단하도록 권고하고 있다. 혈청학적 검사는 가격이 비교적 저렴하고 쉽게 검사할 수 있으며, 위의 국소적 점막 변화, 출혈성 궤양 및 항생제나 양성자 펌프 억제제와 같은 약물 복용 등의 상태에서 다른 검사와

비교하였을 때 위음성을 나타낼 가능성이 적다는 장점이 있다. 그러나 제균 치료 후에 항체가 사라지거나 역가가 의미있게 감소하기 위해서는 1년 이상의 기간이 소요되기 때문에 제균 치료의 성공 여부를 바로 판정하기에는 부적당하여, 제균 치료의 추적검사보다는 *H. pylori* 감염에 대한 선별 검사로 이용되고 있다. 혈청학적 검사 방법으로는 혈구응집반응, 보체결합, 간접면역형광, 효소면역분석법 등이 있다. 대변항원검사는 호기 조절이 어려운 소아에게서도 소량의 대변 검체를 이용하여 쉽게 검사할 수 있으며, 검사 전 금식이 필요하지 않다는 장점이 있다. 또한 성인과 소아 모두에게서 초감염의 진단 및 제균 치료 후 추적검사에 유용하다. 그러나 대변항원 검사 또한 항생제나 양성자 펌프 억제제를 사용 중이거나 이를 중단한 직후에는 위음성을 나타낼 수 있으므로, 검사를 시행하기 2주 전부터 항생제나 양성자 펌프 억제제를 중단하도록 권고하고 있다.

침습적 진단법의 하나인 급속요소분해효소검사는 생검된 위 조직을 요소 기질에 넣어 *H. pylori*가 분비하는 요소분해 효소에 의해 만들어지는 암모니아에 의해 pH가 상승하는 것을 색조 변화로 알아보는 검사로서, 민감도와 특이도가 모두 높다. 이는 상부위장관 내시경검사를 시행하면서 *H. pylori* 감염을 알아볼 수 있는 간편한 검사이다. 그러나 검사를 시행하기 2주 전부터 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제를 중단하지 않는 경우 진단이 부정확할 수 있다. 조직검사는 추가로 병리학의 도움을 필요로 하는 단점이 있으나, *H. pylori* 진단 외에도 점막의 염증 정도, 위축성 위염, 장상피 화생 등과 같은 추가적 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. H&E 염색법의 민감도는 69-93%, 특이도는 87-90%로 보고되고 있으며, Giemsa 염색법 혹은 Warthin-Starry 등의 특수염색법을 병행하는 경우 특이도를 90-100%까지 높일 수 있어서 특수염색법의 병용을 권고하고 있다. 배양검사는 특이도가 높은 검사이지만 검사 방법이 복잡하고 오랜 시간이 소요되므로, *H. pylori* 감염에 대한 일차 진단 목적으로 임상에서 이용하기에는 어려운 점이 있다. 그러나 *H. pylori* 제균 치료에 실패한 경우에는 균 배양을 통해 항생제 내성 검사를 시행하여 이차 제균 요법 혹은 삼차 제균 요법을 선정할 수 있다. 중합효소 연쇄반응은 *H. pylori*의 여러 유전자를 증폭시켜 균 존재를 확인하는 방법으로, 소량의 균만 존재하여도 양성으로 검출될 수 있다. 검체로는 위 조직뿐만 아니라, 타액, 치석, 대변 등도 이용가능하다. 중합효소 연쇄반응은 임상에서 *H. pylori* 감염을 진단하기 위해 이용되기보다는 독성 인자의 진단, 항생제 내성과 연관된 유전자변이를 확인하기 위해 주로 이용된다.

6. *H. pylori* 감염과 연관된 소화성 궤양의 치료

적절한 *H. pylori* 제균 치료는 계획서 순응 분석(per-proto-

col analysis)에서 90% 이상, 치료 의도 분석(intention-to-treatment analysis)에서 80% 이상의 제균율과 5% 이하의 부작용으로 알려져 있다. 그러나 최근 *H. pylori* 제균율의 감소에 따라 진료지침에 변화가 있다.

1) 일차 제균 치료

현재 가장 널리 사용되는 일차 제균 치료는 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole 중 2가지 항생제와 양성자 펌프 억제제를 병합하는 삼제요법이다. 그러나 1998년 대한 *H. pylori* 연구회에서 양성자 펌프 억제제, amoxicillin과 clarithromycin 또는 metronidazole 중 1가지를 포함하는 삼제요법을 권고한 이후, 국내 metronidazole 내성률이 높기 때문에 현재는 양성자 펌프 억제제 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 7-14일간 투여하는 것을 권고한다.^{8,9} 과거 많이 사용되었던 metronidazole의 경우 항생제 내성으로 일차 제균 치료로는 권고되지 않는다. 치료 기간에 따른 삼제요법의 제균율을 분석한 결과, 양 군 간에 차이가 없다는 결과와 14일 투여군에서 제균율이 향상되었음을 보고한 결과가 상반되어 제균 기간에 있어서는 아직 결론이 나지 않았다.^{52,53}

과거 국내의 clarithromycin은 내성이 거의 관찰되지 않았으나, 최근 10년 동안 내성률이 점차 증가하고 있으며, 이는 제균율 저하의 주요 원인이 되고 있다.⁵⁴ 이에 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 및 일차 제균 치료로서 삼제요법에 실패한 경우에는 bismuth 포함 사제요법(양성자 펌프 억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg 하루 4회, tetracycline 500 mg 하루 4회)을 7일에서 14일간 투여할 것을 권유하고 있다.^{55,56}

최근 중합효소 연쇄반응을 이용해서 *H. pylori*의 clarithromycin 내성을 위 조직 검사를 통해 비교적 간단하게 알아낼 수 있는 검사법이 상품화되어 일부 진료 현장에서 사용되고 있다. 최근 국내의 한 연구에 의하면 제균 치료 전 clarithromycin 내성에 따라 맞춤형 치료(tailored therapy)를 하였을 경우, 계획서 순응 분석에서 제균율이 91.2%로 표준 삼제요법을 이용한 일차 제균 치료 75.9%에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타나⁵⁷ 향후 맞춤형 치료가 표준 일차 치료의 새로운 대안으로 고려될 수 있을 것으로 생각된다.

2) 이차 제균 치료

일차 제균 치료에 실패한 경우 다제 내성균의 발현이 증가한다는 근거 하에, 이차 제균 치료는 이전 치료에 사용하지 않았던 약제들을 포함하여 구성한다. 이를 바탕으로 가능한 이차 제균 치료의 조합으로는 순차치료(sequential therapy), 동시치료(concomitant therapy), 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin을 포함한 삼제요법 등이 있다. 그러나 순차치료와 동시치료에 대한 연구는 주로 일차 제균 치료에 대한 연구

이기 때문에 이차 제균 치료로 권고하기에는 한계가 있다. 그러나 제균 치료에 중요한 약제인 clarithromycin과 nitroimidazole을 동시에 일차 제균 치료에 사용하고도 실패한 경우 이차 제균 치료 약제의 선택에 있어서 어려움이 예상되기 때문에, 국내 진료지침에서는 이러한 한계에도 불구하고 순차 치료와 동시치료를 이차 치료 방법으로 권고한다.

순차치료는 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin으로 5일간 치료하고, 이후 5일간 양성자 펌프 억제제와 clarithromycin, nitroimidazole (metronidazole 또는 tinidazole)으로 치료하는 것으로 구성되어 있다. 순차치료에 대한 이론적 근거로 첫째, 초기 amoxicillin을 병합한 이차요법은 세균 밀도를 낮추어 이후 투여되는 삼제요법의 효과를 증가시키고,^{58,59} 둘째, amoxicillin이 세균의 세포벽을 약화시키고 clarithromycin의 유출채널(efflux channel)의 발달을 저해하여 clarithromycin 내성 발현을 예방한다는 것이다.^{58,60} 순차치료와 관련하여 국내에서 진행된 1개의 후향적 연구와 6개의 무작위배정 전향적 연구 중 5개의 연구에서, 순차치료가 치료 의도 분석에서 제균율 77.8-85.9%로 clarithromycin을 포함한 삼제요법의 제균율 62.2-75%에 비해 효과적이었다.⁶¹⁻⁶⁶ 그러나 국내에서는 clarithromycin과 metronidazole에 동시내성을 보이는 경우가 많아 순차치료의 제균율이 외국에 비해 낮으므로,^{62,67} 기간 및 용량 등에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

동시치료는 bismuth 비포함 사제요법이라고도 불리는데, clarithromycin 포함 삼제요법과 동시에 nitroimidazole (metronidazole 또는 tinidazole)을 투여하는 것이다. 여러 연구에서 동시치료의 제균율은 치료 의도 분석에서 90% 정도로 일차 제균 치료에 비해 우수한 결과를 보였으나,^{56,68} 최근 시행된 국내의 무작위배정 연구에 의하면 5일간 동시치료의 제균율은 치료 의도 분석에서 80.7%로 clarithromycin 포함 삼제요법의 제균율 72.6%에 비해 높았지만 통계적 차이는 없었다.⁶⁹ 또한, 순차치료와 동시치료를 비교한 국내 연구결과에서는 두 치료법 간에 제균율 차이는 없었다.⁷⁰

3) 삼차 제균 치료

일차 및 이차 제균 치료에 실패하였을 경우, 삼차 제균 치료에 대하여 권고되는 치료법은 없다. 아시아-태평양 진료지침에서는 CYP2C19 다형성을 고려하여 약제를 선택할 것을 권고하고 있고,⁷¹ 2012년에 발표된 Maastricht IV/Florence 진료지침에서는 항생제 내성 검사 결과를 바탕으로 약제 선택을 권고하고 있다.⁸ 그러나 CYP2C19 다형성 검사는 실제 임상에서 적용하기 어렵고, *H. pylori*에 대한 항생제 내성률은 보고자에 따라 매우 다양하여 해석에 주의가 필요하다.

2012년에 발표된 Maastricht IV/Florence 진료지침에서는 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우, 일차치

료 또는 순차치료에서 clarithromycin을 fluoroquinolone로 대체하여 양성자 펌프 억제제, amoxicillin, fluoroquinolone을 사용할 것을 권고하고 있다.⁸ 그러나 국내에서 fluoroquinolone의 사용 증가에 따른 내성률이 증가함에 따라 fluoroquinolone을 기반으로 한 삼제요법의 사용은 제한적일 가능성이 높다.⁷²

4) 기타 제균 치료

비정형결핵 치료에 쓰이는 rifabutin을 삼제 병합요법으로 사용해 볼 수 있다.⁷³ 그러나 국내에서 시행한 후향적 연구에서 71.4%의 낮은 제균율을 보였으며,⁷³ 특히 rifabutin에 의한 골수억제 부작용의 가능성과 고비용, 결핵균에 대한 내성 증가 가능성을 고려하면 여러 번의 제균 치료에 실패한 경우에 한하여 사용해 볼 수 있을 것이다.

그 외에 여러 연구를 통해 유산균 제제(probiotics)가 *H. pylori* 제균 치료에 보조적으로 사용될 수 있다는 사실이 입증되었다. 국내 연구에서 *Saccharomyces boulardii*를 1주일간 일차 치료와 함께 4주일간 투약하였을 때 의미 있는 제균율 향상을 보였으며,⁷⁴ 국외 여러 연구에서도 *Lactobacillus*와 *S. boulardii*를 표준 치료요법에 보조적으로 추가할 경우 제균율이 상승하고 설사 등의 부작용이 감소한다는 결과를 보였다.^{75,76} 또한 simvastatin을 삼제요법에 추가로 투여하여 제균율의 향상을 보여준 연구 결과도 있었다.⁷⁷

7. *H. pylori* 감염과 연관된 소화성 궤양의 재발

H. pylori 제균 치료는 소화성 궤양의 치료 및 합병증 발생 예방뿐만 아니라 재발 방지에도 효과가 있다.^{5,6} 제균 치료 후 위궤양의 재발률은 59%에서 4%로, 십이지장궤양의 재발률은 67%에서 6%로 감소하였다.³⁹ 또한 21개의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 분석에서 제균 치료에 실패한 환자에서 위궤양의 재발률은 39.1%, 십이지장궤양의 재발률은 42.5%였다.⁷⁸ 소화성 궤양은 치료 후에도 재발하는 경향이 있으므로, *H. pylori* 양성인 경우에는 궤양이 치유된 반흔이 있어도 제균 치료가 필요하다. 특히 출혈성 궤양의 경우 *H. pylori* 제균 치료시 재출혈을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있다.

비스테로이드성 소염제를 장기간 복용하는 환자에서 소화성 궤양 발생의 위험성이 증가한다는 사실은 잘 알려져 있다. 그러나 이러한 환자들에게서 소화성 궤양의 재발을 예방하기 위한 목적으로 *H. pylori* 제균 치료와 양성자 펌프 억제제 장기 투여를 비교한 연구에서는 양 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다. 그러나 *H. pylori* 제균 치료가 성공한 경우에는 비스테로이드성 소염제를 장기간 복용하더라도 소화성 궤양의 재발에 의한 출혈 위험성은 매우 낮은 것으로 나타났다.⁷⁹

제균 치료만을 시행한 환자와 제균 치료 후 양성자 펌프 억제제를 장기간 유지한 환자를 비교하였을 때, 양성자 펌프

억제제를 장기간 유지한 환자에서 합병증 발생이 감소되었다.^{80,81} 그러나 소화성 궤양 과거력이 없거나 다른 위험 인자가 없는 경우에서의 제균 치료는 권장되지 않는다.

결론으로 소화성 궤양 및 합병증이 있는 경우, *H. pylori* 제균 치료가 소화성 궤양 및 합병증의 재발을 감소시킬 수 있다.

8. *H. pylori* 감염과 백신

H. pylori 감염에 대한 제균 치료로 항생제가 사용되고 있으나 이에 따른 항생제 내성의 증가로 제균율이 감소하고 있고, 유병률이 높은 지역에서는 재감염이 문제가 되기도 하며, 많은 양의 약물 복용과 그에 따른 부작용으로 인해 환자의 순응도가 떨어지고, 증상이 있는 환자들만 치료하므로 무증상의 환자들은 여전히 *H. pylori*로 인한 합병증이 발생할 위험에 노출되어 있다.

이러한 제균 치료의 문제점을 극복할 수 있는 방법으로 백신에 대한 관심이 증가하고 있다. 현재 *H. pylori* 백신 개발을 위한 연구들이 진행 중이며, *H. pylori* 백신은 감염을 예방하기 위한 예방적인 측면과 현재 진행 중인 감염 상태를 제거하기 위한 치료적인 측면으로 구분할 수 있다.⁴⁴

그러나 현재까지 진행된 *H. pylori* 백신과 관련된 연구에서 큰 효과를 나타낸다는 보고는 없으며, 그 효과에 대해서도 천차만별이다. 이러한 이유는 첫째, 백신의 *H. pylori* 예방에 대한 면역 반응에 대한 연구가 충분하지 않고, 둘째, *H. pylori* 감염 자체가 면역억제체계를 활성화시켜 숙주의 면역 반응 자체를 억제하며, 셋째, 위 상피세포의 점막에 존재하는 *H. pylori* 감염에 대하여 적절한 투여 방법에 대한 기준이 없으며, 넷째, 적절한 백신 투여 시기에 대한 기준이 없기 때문으로 생각된다. 따라서 앞으로 *H. pylori* 감염 및 면역 반응에 대하여 폭넓은 이해가 필요하며, 이를 바탕으로 백신의 투여 시기 및 방법에 대한 연구가 필요하다.

결 론

소화성 궤양의 가장 흔한 원인은 *H. pylori* 감염과 비스테로이드성 소염제의 복용이 대표적이다. *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양의 기전은 독성 인자, 숙주 인자, 환경 인자 등이 관여한다고 알려져 있으며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 국내의 사회경제적 수준 향상과 이에 따른 위생환경의 호전 및 적극적인 제균 치료의 결과 *H. pylori* 감염이 감소하고 있다. *H. pylori* 감염과 소화성 궤양을 비롯한 소화기 질환과의 관련성이 널리 알려지면서 보다 적극적인 제균 치료를 시행하게 되었으나, 항생제 내성의 증가로 지난 10년간 제균 치료의 성적이 감소되고 있으며, 향후 *H. pylori* 감염률이 어

떻게 변화할지 예의주시할 필요가 있다. *H. pylori* 제균율 감소에 따라 다양한 치료가 시도되었는데, 일차 제균 치료는 여전히 변함이 없었다. 그러나 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth 포함 사제요법을 권고하며, 순차치료와 동시치료에 대한 연구결과에서 제균율의 향상을 나타내 이에 대한 연구가 지속되어야 하겠다. 국내 clarithromycin 내성이 증가하고 있는 현실을 감안할 때, clarithromycin 내성을 확인하여 치료하는 맞춤형 치료에 대해서도 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:105-113.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-1176.
- Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:89-104.
- Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD003840.
- Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1993;328:308-312.
- 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.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
- de Jesus NZ, de Souza Falcão H, Gomes IF, et al. Tannins, peptic ulcers and related mechanisms. Int J Mol Sci 2012;13:3203-3228.
- Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanás A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:65-72.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Epidemiol 2004;159:23-31.
- Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. J Clin Gastroenterol 1997;24:2-17.
- Leong RW. Differences in peptic ulcer between the East and the West. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:363-379.

14. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2094-2099.
15. Chen J, Bu XL, Wang QY, Hu PJ, Chen MH. Decreasing seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection during 1993-2003 in Guangzhou, southern China. *Helicobacter* 2007;12:164-169.
16. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al; Korea *H. pylori* Study Group, South Korea. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:969-975.
17. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.
18. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
19. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546-550.
20. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-297.
21. Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, Alves Mayer MP, Birman EG. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis* 2005;11:17-21.
22. Bui D, Brown HE, Harris RB, Oren E. Serologic evidence for fecal-oral transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94:82-88.
23. 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.
24. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-363.
25. Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. *Ann Epidemiol* 2006;16:516-520.
26. Sari YS, Can D, Tunali V, Sahin O, Koc O, Bender O. *H pylori*: Treatment for the patient only or the whole family? *World J Gastroenterol* 2008;14:1244-1247.
27. Krueger WS, Hilborn ED, Converse RR, Wade TJ. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect* 2015;143:2520-2531.
28. Bartholomeeusen S, Vandenbroucke J, Truyers C, Buntinx F. Time trends in the incidence of peptic ulcers and oesophagitis between 1994 and 2003. *Br J Gen Pract* 2007;57:497-499.
29. el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.
30. Manuel D, Cutler A, Goldstein J, Fennerty MB, Brown K. Decreasing prevalence combined with increasing eradication of *Helicobacter pylori* infection in the United States has not resulted in fewer hospital admissions for peptic ulcer disease-related complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1423-1427.
31. Kim N, Kim JW, Kim HJ, et al. Distribution of upper gastro-duodenal diseases in health check-up subjects in 2006. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2008;8:1-8.
32. Kim JJ, Kim N, Park HK, et al. Clinical characteristics of patients diagnosed as peptic ulcer disease in the third referral center in 2007. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:338-346.
33. Kim HS, Baik SJ, Kim KH, et al. Prevalence of and risk factors for gastrointestinal diseases in Korean americans and native Koreans undergoing screening endoscopy. *Gut Liver* 2013;7: 539-545.
34. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
35. Chow DK, Sung JJ. Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:176-177.
36. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:59-69.
37. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: a multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:42-47.
38. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110: 1244-1252.
39. Kim N, Lim SH, Lee KH, Jung HC, Song IS, Kim CY. *Helicobacter pylori* reinfection rate and duodenal ulcer recurrence in Korea. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:321-326.
40. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011;29:459-464.
41. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 Suppl 1:3-15.
42. Lima VP, Silva-Fernandes IJ, Alves MK, Rabenhorst SH. Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes (vacA, cagA, cagE and virB11) in gastric cancer in Brazilian's patients: an association with histopathological parameters. *Cancer Epidemiol* 2011;35:e32-e37.
43. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003;301:1099-1102.
44. D'Ellos MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:19-26.
45. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-745.
46. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1489-1492.
47. Barkin J. The relation between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105:22S-27S.

48. Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol* 2005;11:3811-3816.
49. Ramsay LE, Sanmuganathan PS, Wallis EJ, Jackson PR. Aspirin for primary prevention. Treatment policy should be based on all trial evidence, not subgroup analysis. *BMJ* 2000;321:1472.
50. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:543-544.
56. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-1082.
57. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *J Infect Dis* 2013;208:1123-1130.
58. 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.
59. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-1277.
60. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
61. Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012;18:2377-2382.
62. Chung JW, Jung YK, Kim YJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1675-1680.
63. Kwon JH, Lee DH, Song BJ, et al. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a retrospective study. *Helicobacter* 2010;15:148-153.
64. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:504-509.
65. Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:56-65.
66. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-1105.
67. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-563.
68. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
69. 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.
70. 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.
71. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
72. 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.
73. Jeong MH, Chung JW, Lee SJ, et al. Comparison of rifabutin- and levofloxacin-based third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:401-406.
74. Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15:206-213.
75. Szajewska H, Horvath A, Piwoarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069-1079.
76. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25-32.
77. Nseir W, Diab H, Mahamid M, et al. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the *Helicobacter pylori* eradication rate—a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:231-238.
78. 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.
79. Chan FKL, Ching J, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effect of *H.*

- pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study. *Gastroenterology* 2011;140:S173-S174.
80. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
81. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.