

REVIEW ARTICLE

헬리코박터 치료의 새로운 가이드라인: 한국과 일본의 비교

이선영

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

New Guidelines for *Helicobacter pylori* Treatment: Comparisons between Korea and Japan

Sun-Young Lee

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Korea and Japan show the highest incidence of gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. New 2013 guidelines on *H. pylori* infection differ between the two countries with regard to the indications for *H. pylori* eradication, diagnostic methods, and treatment regimens. Indications for eradication in Korean guideline focus on specific diseases such as peptic ulcer disease, low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, and after resection of early gastric cancer, while Japanese guideline includes all *H. pylori*-associated gastritis for the prevention of dissemination. With regard to the diagnosis, either noninvasive or invasive method (except for bacterial culture) is recommended in Korea, while two noninvasive tests including serum anti-*H. pylori* IgG antibody level are preferred in Japan. As for the treatment regimens, second-line treatment (quadruple bismuth-containing regimen) is recommended without first-line triple therapy in areas of high clarithromycin resistance in Korea. However, there is no bismuth-based second-line treatment in Japan, and the Japanese regimen consists of a lower dose of antibiotics for a shorter duration (7 days). Such discrepancies between the two countries are based not only on the differences in the literature search and interpretation, but also on the different approvals granted by the national health insurance system, manufacturing process of the antibiotics, and diagnostic techniques in each country. Collaborations are required to minimize the discrepancies between the two countries based on cost-effectiveness. (Korean J Gastroenterol 2014;63:151-157)

Key Words: Diagnosis; Eradication; Guidelines; *Helicobacter pylori*; Treatment

서론

헬리코박터 파일로리균이 위암의 위험인자로 주목받게 된 이후, 동아시아형(East-Asian type) cagA 독성인자가 있는 균주가 위암과 체부형 위염을 유발한다는 사실이 알려지면서,¹ 진단되는 헬리코박터균의 약 95%가 동아시아형 cagA 독성인자 보유균인 한국과 일본에서는 제균 치료를 해야 한다는 주장들이 있어 왔다.^{2,5} 국제 암연구소(International Agency for Research on Cancer)에 의하면 인구 10만 명당 위암 발생률은 한국인에서 가장 높고, 일본과 중국이 그 뒤를 따른다. 일본에서 진단된 조기 위암 중 상당수가 우리나라에서는 선종

으로 진단된다는 점을 감안하면,⁶ 한국과 일본의 위암 발생률의 격차는 보고된 수치보다 클 것으로 추정된다.

다른 아시아 국가들은 헬리코박터 감염률이 높아도 동아시아형 cagA 독성인자를 보유한 균주가 드물어서 위암으로 진행하지 않는 “Asian paradox”를 보인다는 심각성에 입각하여,^{1,2} 일본에서는 헬리코박터균에 감염된 위를 가역적인 단계에서 조기에 구하고자 “헬리코박터 연관성 위염”이라는 광범위한 질환을 제균 치료의 적응증에 추가하였다.⁵ 이로써 일본에서는 2013년 2월부터 전 감염자를 치료할 수 있게 되었으며, 제균 치료를 통해 감염자에게는 위암의 위험성을, 주변 비감염자들에게는 전염 기회를 줄여줌으로써, 20-30년 후에

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이선영, 143-729, 서울시 광진구 능동로 120-1, 건국대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Sun-Young Lee, Department of Gastroenterology, Konkuk University Medical Center, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea.
Tel: +82-2-2030-7747, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: sunyoung@kuh.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 서구 선진국의 위암 유병률과 헬리코박터 감염률 수준으로 낮추겠다는 것이 목표다.

한국과 일본에서 2013년에 새로 개정된 헬리코박터 제균 치료 가이드라인은 2009년의 가이드라인에 비해 양국 간의 차이가 두드러졌다.⁷⁻¹⁰ 한국 가이드라인에서도 위축성 위염과 장상피화생에서의 제균 치료 필요성에 대해서 언급이 되었으며, 일본에서는 기존의 적응이었던 (1) 소화성궤양, (2) 저위도 위 말트 림프종, (3) 조기위암의 내시경적 절제 후, (4) 특발성 혈소판감소성 자반증의 네 가지 질환에, (5) 헬리코박터 연관성 위염이라는 적응증이 새롭게 추가되었다. 새로 개정된 일본 가이드라인은 2013년 2월 21일 후생노동성 보험국 의료과 통지서 0221 제31호를 기반으로 작성된 것으로, 같은 해 4월 18일에 일본 헬리코박터 학회지 supplement로 내용이 출판되었으나, 아직 영문으로는 발표되지 않았다. 이에 본문에서는 위 자료들을 바탕으로, 개정된 가이드라인의 적응증과 진단 및 치료 방법에 대한 한국과 일본 간의 차이에 대해서 살펴보기로 한다.

본 론

1. 제균 치료의 적응증

1) 소화성 궤양, 변연부 B세포(말트) 림프종, 조기위암의 내시경 절제술 후

한국 가이드라인에서 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음으로 제균 치료를 강력히 추천하는 세 가지 질환들이다.⁷ 이 세 가지는 일본에서도 이전 가이드라인부터 제균 치료 적응증으로 기재되어 있다.⁹ 제균 치료가 절제술 후에 발생한 인공궤양 치료에는 도움이 되지 않는다고 보고되었지만,¹¹ 궤양의 치유 목적이 아닌 잔존 위에서의 위암화를 예방하는 차원에서 권유된다.

2) 특발성 혈소판 자반증

한국 가이드라인 제균 치료 적응증에 있는 유일한 장외 질환이다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음).⁷ 일본에서도 위 세 가지 질환과 함께 이전 가이드라인부터 주요 적응증에 해당하는 질환이다.⁹

3) 위축성 위염/장상피화생

한국 가이드라인에서는 위암 예방을 목표로 한 위축성 및 화생성 위염에서의 제균 치료는 권고등급이 낮다(근거수준 및 권고등급: Grade 2C, 근거수준 낮음, 권고등급 낮음).⁷ 하지만 일본에서는 위축성/화생성 위염(장상피화생)에서도 제균 치료를 하면 일부에서는 위암을 예방하는 데 효과가 있다는 주장하에 제균 치료를 권하고 있다.¹²⁻¹⁷ 이는 대부분의 위축성 위염이 다양한 정도의 장상피화생 변화와 공존하며, 한 사람의 위 속에서도 여러 개의 가역적 부위와 비가역적 부위가 공존

하기 때문에 가역적인 부분만이라도 구제하겠다는 취지로 추정된다. 일본 보고에는 70세 이후에 제균 치료를 하더라도 남자 41%, 여자 71%에서는 위암 감소 효과가 있었기에 위축성 및 화생성 위염이 동반된 노인에서도 제균 치료를 권하고 있다.^{5,10} 한국인에서도 제균 치료 3년 후에 위축성 위염과 장상피화생 변화가 일부에서 호전되었다는 보고가 있으나,¹⁸ 아직 보험이 인정되지 않았다.

4) 위암의 가족력

위암 환자의 가족들 중 감염자가 있으면 제균 치료를 권해야 한다는 국내 보고들에도 불구하고,¹⁹⁻²¹ 한국 가이드라인에서는 권고등급이 낮다(근거수준 및 권고등급: Grade 2B, 근거수준 중간, 권고등급 낮음). 일본에서 위암 가족력을 조사한 연구는 없으나, 가족간의 감염을 막기 위해서라도 예방적 제균 치료를 권하고 있다.^{5,10} 최근 한국인 67,212명을 대상으로 한 연구에 의하면, 가족 중에 감염자가 있는 경우에 추적 혈청 항체 검사가 양성으로 변할 가능성이 유의하게 높았던 것으로 보아,²² 가족 간 구강 대 구강 전염과 항문 대 구강 전염이 주요 전염경로일 것으로 추정된다.

5) 기능성 소화불량증

한국 가이드라인에서는 환자가 소화불량증을 호소할 경우 제균 치료보다 내시경 검사를 먼저 하도록 권하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1C, 근거수준 낮음, 권고등급 높음). 하지만 기능성 소화불량증 환자에서의 제균 치료는 장기간 증상 개선에 도움이 된다는 항목은 권고등급이 낮았다(근거수준 및 권고등급: Grade 2A, 근거수준 높음, 권고등급 낮음).⁷ 일본에서는 헬리코박터 감염 자체가 기능성 질환이 아니라 암을 유발할 수 있는 기질적 질환이기 때문에, 일본인에서 소화불량증 호소 시에는 위내시경 및 헬리코박터 검사를 먼저 하고, 헬리코박터 감염이 있으면 제균 치료를 할 것을 권하고 있다.²³ 일본인에서의 소화불량증은 서양인과 같은 기능성 질환이 아니라 헬리코박터 감염으로 인한 기질적 질환이기 때문에, 먼저 위암과 관련된 네 가지 내시경적 위염인 결절성 위염, 비후성 위염, 화생성 위염, 위축성 위염의 유무를 판단하여 위암으로 진행할 위험성을 측정하는 것이 중요하다고 받아들여지기 때문이다. 최근 한국인을 대상으로 한 연구에서도 제균 치료 시 헬리코박터 감염으로 인한 염증 뿐만 아니라 소화불량 등의 증상도 함께 호전된다고 보고한 것으로 보아,²⁴ 한국인에서의 기능성 소화불량증의 진단 기준은 헬리코박터 감염이 없는 경우로 변경되어야 할 것이다.

6) 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서의 장기간 저용량 아스피린 복용

한국 가이드라인에서는 장기간 아스피린 복용 시의 제균 치료에 대해서는 권고등급이 낮았다(근거수준 및 권고등급: Grade 2C, 근거수준 낮음, 권고등급 낮음). 일본에서는 아스

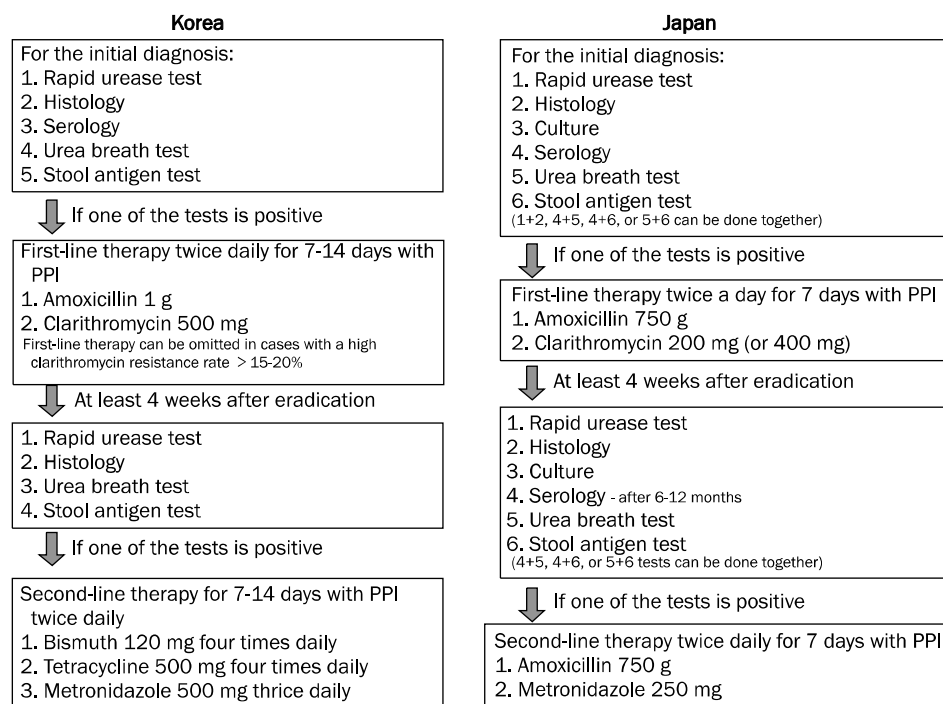


Fig. 1. Diagnostic and therapeutic methods for *Helicobacter pylori* infection in 2013 guidelines. Bacterial culture is not recommended as a diagnostic method in Korea, while either two noninvasive tests or one invasive test is recommended in Japan. Notably, a decrease relative to the initial serum antibody level of more than 50% after 6-12 months is considered the most reliable method in Japan for determining successful eradication. With regard to the treatment, first-line treatment can be skipped and move directly to second-line treatment using bismuth-based quadruple therapy in cases with a high clarithromycin resistance rate in Korea, whereas neither 14 days nor bismuth-based regimen is recommended in Japan. The Japanese guideline recommends lower dose of antibiotics for shorter duration (7 days) for eradication. PPI, proton pump inhibitor.

피린 뿐만 아니라 다른 항혈소판제 복용 시에도 위장관 출혈을 줄이기 위해서 제균 치료를 권한다.²⁵ 소화성 궤양의 과거력이 있는 환자에서는 아스피린 복용 시 제균 치료를 하지 않을 경우 궤양이 재발 가능성이 높기에 비용-효과적인 측면에서도 헬리코박터 감염 여부를 조사하고 치료하는 것이 논리적이라는 국내 연구결과도 있으므로,²⁶ 보험인정기준의 확대가 필요하다.

7) 장기간 비스테로이드소염제 복용

한국 가이드라인에는 제균 치료만으로는 소화성 궤양 발생의 위험을 감소시키지 못한다고 되어 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음).⁷ 즉, 제균 치료를 해도 장기간 비스테로이드소염제 복용 시에는 소화성 궤양이 발생할 수 있으므로, 일본에서는 궤양 발생 뿐만 아니라 상부위장관 출혈률 감소를 위해서 제균 치료 후 proton pump inhibitor (PPI)를 함께 복용하도록 권하고 있다.²⁵

2. 헬리코박터 감염의 진단

1) 비침습적 검사

헬리코박터 진단을 위한 비침습적 검사로는 혈청 항헬리코박터 IgG 항체 검사, 소변 항체 검사, 대변 항원 검사, 13C-나 14C-요소호기검사가 있으며, 위내시경 조직검사를 이용한 침습적 검사로는 급속요소분해효소검사, 배양검사, 특수염색법(hematoxylin & eosin, modified Giemsa, Genta, Warthin-Starry silver, toluidine blue 등)을 이용한 조직학적 검사, 유전자 분석법 등이 있다. 한국 가이드라인에서는 배양 검사

를 제외한 침습적 방법과 비침습적 방법 중 하나를 시행하도록 권하는 반면,⁷ 일본에서는 위음성을 배제하기 위해서 비침습적인 검사 두 가지 이상을 동시에 권한다(Fig. 1).^{5,10,27} 일본 보험기준에 의하면 침습적 검사는 첫 진단 시에만 급속요소분해효소검사와 조직검사가 동시에 적용되며, 첫 진단 이후에도 침습적 검사 중 한 가지는 보험 적용이 되지만 가능한 한 혈청 검사를 포함한 두 가지 비침습적 검사를 동시에 적용하도록 권하고 있다.^{27,28}

혈청 항헬리코박터 IgG 항체 검사는 제균 치료 후 늦게 감소한다는 이유로 대부분의 가이드라인에서는 제외되어 왔으나, 일본에서는 제균 치료 6-12개월 후의 혈청 항체가를 측정하는 것이 제균 치료 여부를 판단하는 데 있어서 가장 신뢰도가 높은 검사인 것으로 알려져 있다.²⁸ 요소호기검사와 대변항원검사의 경우, 한국 가이드라인에서는 검사 2주 전부터 항생제 혹은 PPI를 중단하도록 권하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음).⁷ 일본 가이드라인에서는 요소호기 검사 전에는 위산 억제제를 최소 1-2주 이상 중단할 것을 권하고 있으며, 대변항원검사는 coccoid form까지 검출하는 등 양성률이 높다고 알려진다.^{27,28}

2) 침습적 검사

한국 가이드라인에서는 침습적 검사방법으로 급속요소분해효소검사 또는 조직검사가 추천된다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음).⁷ 일본에서는 첫 진단 시에만 급속요소분해효소검사와 조직검사가 동시에 보험 적용이 되며, 그 이후에는 (1) 급속요소분해효소검사(CLOtest),

(2) Giemsa, Warthin-Starry, Genta stain 등의 특수면역염색을 병행한 조직검사, (3) 48시간 동안 냉장보관한 뒤에 분리해서 배양하는 배양 검사 중 한 가지만 보험 적용이 된다.^{27,28} 한국 가이드라인에서는 배양검사가 포함되어 있지 않으나,⁷ 일본에서는 침습적 검사 중 하나로 인정된다.²⁷

한국 가이드라인에서는 침습적 검사 시 전정부 및 체부에서 각각 조직을 채취하는 것이 바람직하나, 한 곳에서만 시행하는 경우 위축성 위염 및 장상피화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하도록 권장하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음).⁷ 하지만 일본 가이드라인에서는 침습적 검사는 위염성률이 높기 때문에 가능한 한 비침습적 검사로 대체하도록 권하고 있으며, 침습적 검사를 꼭 해야 할 경우에는 급속요소분해효소검사(CLOtest)와 조직검사를 동시에 시행하되, 각기 다른 위치에서 시행할 것을 권하고 있다.^{27,28}

3) 제균 치료 후 검사

한국 가이드라인에서 제균 치료 여부를 알기 위해서 비침습적 검사로는 요소호기검사 또는 대변항원검사를 추천하고, 침습적 검사로는 전정부와 체부에서 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사를 추천한다(근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음).⁷ 일본에서는 침습적 검사 중 한 가지는 보험 적용이 되지만 가능한 한 혈청검사, 요소호기검사, 대변항원검사 중 두 가지를 동시에 측정할 것을 권하고 있다.²⁸ 검사 중에서 가장 정확한 것은 혈청 항체검사로써 6개월 후에 항체가가 치료 전의 50% 미만으로 감소하면 성공적인 치료로 판단한다. 한국과 일본 모두 제균 치료 최소한 4주 후에 PPI를 1-2주 이상 끊은 시점에서 검사할 것을 권하고 있다.

3. 제균 치료방법

1) 일차 제균 치료

한국 가이드라인에서는 일차 제균 치료 약제로 amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 7일에서 14일간 투여하도록 권하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음).⁷ 반면, 일본에서는 amoxicillin 750 mg+clarithromycin 200 mg (or 400 mg)+PPI를 하루 두 번씩 7일간만 복용하도록 권한다.²⁹ 한국 가이드라인에 의하면 clarithromycin 내성이 의심되는 경우, 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법인 PPI 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg 하루 4회, tetracycline 500 mg 하루 4회로 7일에서 14일간 투여하도록 권하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음).⁷ 비록 일본에서도 clarithromycin에 대한 내성률 증가로 일차 제균 치료율이 70%까

지 감소했지만,²⁹ 내성이 의심된다고 해서 바로 metronidazole을 포함한 사제요법을 권하는 문구나 보험적용 기준은 없다.

2) 이차 제균 치료

한국 가이드라인에서는 bismuth를 기본으로 한 사제요법인 PPI 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg 하루 4회, tetracycline 500 mg 하루 4회로 7일에서 14일간 처방하도록 권유하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음).⁷ 또한, 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우의 이차 제균 치료는 일차 치료에 사용하지 않은 항생제를 두 개 이상 포함하여 처방하도록 권하고 있다(근거수준 및 권고등급: Grade 1C, 근거수준 낮음, 권고등급 높음). 한국인에서는 2주간의 사제요법이 1주간 치료보다 효과적인 것으로 알려진다.³⁰ 한편, 일본 가이드라인에서는 bismuth가 추가된 사제요법은 제균 치료로 권장되지 않으며, amoxicillin 750 mg+metronidazole 250 mg+PPI 세 가지 약제가 하루 두 번씩 7일간만 권유된다. 일본에서는 현재 7일간의 삼제요법만으로도 일차와 이차를 합친 제균 치료 성공률은 95% 이상으로 보고되었다.^{28,29,31}

3) 삼차 제균 치료

한국과 일본 모두 삼차 제균 치료부터는 정해진 지침이 없기에 다양하게 처방되고 있다. 삼차 제균 치료로 가장 많이 추천되는 것은 고용량 amoxicillin을 PPI와 함께 복용하거나 quinolone계 항생제를 amoxicillin 및 PPI와 함께 복용하는 방법이다.³² Quinolone계 약물 중 sitafloxacin은 ampicillin 처럼 헬리코박터 균 억제 효과가 가장 우수한 것으로 알려지며, levofloxacin 내성 균주도 제균할 수 있기에 일본에서는 삼차 치료로 추천되고 있다.³² 최근에 한국인에서 sequential therapy를 진행한 6개 논문을 분석한 메타연구에 의하면 sequential therapy의 제균율은 삼제요법보다 우수했으나,³³ 한국인에서 점차 증가하고 있는 amoxicillin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin의 내성률을 생각할 때, 추후 제균율은 더욱 낮아질 것으로 추정된다.³⁴

4. 제균 치료 후 주의사항

1) 재감염

최근 한국인에서의 재감염률은 2.94%,³⁵ 일본에서의 재감염률은 해마다 0.22%인 것으로 보고되었다.³⁶ 성별이 남자인 경우나 수입이 낮은 경우에 재감염률이 높다고 보고되며,³⁷ 가족 중에 감염자가 있는 경우에 혈청 항체 검사가 양성으로 변할 가능성이 높은 것으로 보아 주변에 감염자 유무가 재감염에 크게 영향을 주는 것으로 생각된다.²² 일본인에서 제균 치료 후 실제 재감염률과 재연율(recrudescence)을 조사한

결과, 제균 치료 6개월 후에 감염자로 보고된 5.5% 중에서 62.5%가 다른 균주의 감염인 재감염률을 보였다.³⁸ 즉, 같은 균주의 재연은 6개월 이내에서도 다른 균주의 재감염보다 낮은 것으로 보고되었으며, 1년 후에 감염자로 보고된 모든 환자에서는 100% 다른 균주의 재감염으로 밝혀졌다.³⁸

2) 제균 치료 후 위암

제균 치료 성공 후의 위암 발생률은 연령이나 위축성 위염, 장상피화생 유무에 영향을 받기 때문에 다양한 결과를 보인다.^{12-18,39-42} 국내 연구에서도 위암의 내시경 절제술 후의 제균 치료는 이시성 위암 발생률에 영향을 주지 않는다는 주장³⁹과 제균 치료 시 위암이나 이형성증, 장상피화생, 위축성 위염의 정도가 감소한다는 연구결과가 있다.⁴⁰⁻⁴² 일본에서 기감염자는 미감염자에 비해서 여전히 위암의 위험성이 높기에 제균 치료 후에도 추적검사를 받도록 권하고 있으며, 위암 발생률은 위암의 내시경 절제술 후 10.1%, 위궤양 2.4%, 저위도 위말트 림프종 2.2%, 만성위염 1.6%, 십이지장궤양 0.3%로 알려졌다.^{5,10}

3) 위식도역류증

한국 가이드라인에서 제균 치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 미치지 않는다고 기재되어 있다(근거 수준 및 권고등급: Grade 2B, 근거수준 중간, 권고등급 낮음). 한국인에서는 제균 치료 후에 위식도역류증이 발생한다는 보고도 있으나,⁴³ 대규모의 다기관연구에서 연관성이 없다고 보고되었다.⁴⁴ 일본에서는 제균 치료 후 20-30%에서 위식도역류증이 발생할 수 있지만, 대부분이 일과성 위식도역류증으로서 약 70%가 GERD LA-A (Los Angeles grade A)에 불과하므로, 무증상 시에는 별도의 치료 없이 경과 관찰하도록 권하고 있다.⁴⁵ 나아가서 제균 치료 1년 후에는 위식도역류질환의 호전 뿐만 아니라 삶의 질이 개선되므로, 위식도역류증 환자에서도 제균 치료를 권하고 있다.⁴⁶ 최근 일본의 대규모 연구에서는 위식도역류증 중 미란성 식도염의 경우에만 제균 치료가 일시적으로 식도염을 악화시킬 수 있다고 보고하였다.⁴⁷

4) 호르몬 변화로 인한 식욕 증가

헬리코박터균은 위점막상의 ghrelin 생산 세포를 감소시켜 위 내 leptin 농도가 상대적으로 증가하므로, 식욕 및 체중 변화에 영향을 준다.⁴⁸ 한국인에서 제균 치료 후 ghrelin 생산이 회복되면서 식욕과 체중이 증가한다는 보고가 있으며,⁴⁹ 일본인에서 제균 치료 12주 후 지방세포 생성 단백질 adiponectin 수치가 상승했다는 보고가 있다.⁵⁰

결 론

위암의 일차 예방인 헬리코박터균 제균 치료가 위암의 이차 예방인 위조영술이나 위내시경 검사보다 점차 중요시되고 있

는 요즈음, 한국과 일본의 2013년 헬리코박터 가이드라인은 이전보다 제균 치료 적응증의 대상이 확대되었다는 것이 특징이다. 일본이 한국과 크게 다른 점은 (1) 전 감염자를 제균 치료하도록 권한다는 점, (2) 제균 치료 후 판정에 있어서 혈청 항헬리코박터 IgG 항체가의 50% 이상의 감소 여부를 중요시한다는 점, (3) 위음성이 높은 침습적 검사보다 비침습적 검사를 두 가지 이상 동시에 권한다는 점, (4) 항생제 용량이 적다는 점, (5) bismuth제를 포함한 사제요법이 없다는 점, (6) 치료 기간이 7일로 짧다는 점 등이다. 최근 일본에서는 성인에서만 전 감염자 제균 치료를 할 것이 아니라, 유아 및 소아에서도 전 감염자 제균 치료를 하도록 적응증이 더욱 확대되어야 한다는 주장이 있다. 따라서 다음 개정안은 헬리코박터에 감염된 모든 연령대의 일본 국민을 치료하여 전 감염원을 치료하는 방향으로 진행될 것으로 예상된다. 추후 개정되는 가이드라인은 단순한 적응증의 확대를 넘어서, 위음성을 최소화할 수 있는 진단법과 항생제 내성을 극복할 수 있는 치료법, 그리고 제균 치료 후 추적 시의 지침에 대한 비용-효율성에 대한 분석이 결들여져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Matsuhisa T, Aftab H. Observation of gastric mucosa in Bangladesh, the country with the lowest incidence of gastric cancer, and Japan, the country with the highest incidence. *Helicobacter* 2012;17:396-401.
- Nguyen LT, Uchida T, Kuroda A, et al. Evaluation of the anti-East Asian CagA-specific antibody for CagA phenotyping. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:1687-1692.
- Seo TH, Lee SY, Uchida T, et al. The origin of non-*H. pylori*-related positive Giemsa staining in human gastric biopsy specimens: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43:23-27.
- Lee SY. Future candidates for indications of *Helicobacter pylori* eradication: do the indications need to be revised? *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:200-211.
- Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer* 2013;132:1272-1276.
- Lee SY. Gastric adenoma with low-grade dysplasia: two countries, two outcomes. *Dig Dis Sci* 2014;59:235-237.
- 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.
- 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.
- Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al; Japanese Society for Helicobacter Research. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition.

- Helicobacter* 2010;15:1-20.
10. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:987-994.
 11. Kim SG, Song HJ, Choi IJ, et al; Korean College of Helicobacter, Upper Gastrointestinal Research. *Helicobacter pylori* eradication on iatrogenic ulcer by endoscopic resection of gastric tumour: a prospective, randomized, placebo-controlled multi-centre trial. *Dig Liver Dis* 2013;45:385-389.
 12. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al; Japan Gast Study Group. 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.
 13. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011;46:318-324.
 14. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009;125:2697-2703.
 15. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:279-283.
 16. Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:805-812.
 17. 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.
 18. Kang JM, Kim N, Shin CM, et al. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter* 2012;17:86-95.
 19. 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-e39.
 20. Nam JH, Choi IJ, Cho SJ, et al. *Helicobacter pylori* infection and histological changes in siblings of young gastric cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1157-1163.
 21. 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.
 22. Jung JH, Choi KD, Han S, et al. Seroconversion rates of *Helicobacter pylori* infection in Korean adults. *Helicobacter* 2013;18:299-308.
 23. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168-174.
 24. Kim SE, Park YS, Kim N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:233-243.
 25. Miyamoto M, Haruma K. Gastric ulcer and duodenal ulcer. *Nihon Rinsho* 2013;71:1418-1423.
 26. Song HJ, Kwon JW, Kim N, Park YS. Cost effectiveness associated with *Helicobacter pylori* screening and eradication in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin. *Gut Liver* 2013;7:182-189.
 27. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol* 2014;49:1-8.
 28. Tanaka A, Tokunaga K, Takahashi S. The practical assessment of *H. pylori* eradication. *Nihon Rinsho* 2013;71:1388-1393.
 29. Furuta T, Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H. Present status and future prospects of third line rescue regimens for *H. pylori* infection. *Nihon Rinsho* 2013;71:1404-1412.
 30. 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.
 31. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009;14:86-90.
 32. Murakami K, Furuta T, Ando T, et al; Japan GAST Study Group. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2013;48:1128-1135.
 33. Chung JW, Ha M, Yun SC, et al. Meta-analysis: sequential therapy is superior to conventional therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:267-271.
 34. 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.
 35. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and re-infection rate of *H. pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2008;13:288-294.
 36. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47:641-646.
 37. 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.
 38. Okimoto T, Murakami K, Sato R, et al. Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan. *Helicobacter* 2003;8:186-191.
 39. Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.057 [Epub ahead of print]
 40. Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2014;109:60-67.
 41. Chon I, Choi C, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:307-312.
 42. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al. Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:477-489.

43. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2153-2162.
44. Kim N, Lee SW, Kim JI, et al; *H. pylori* and GERD Study Group of Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study. *Gut Liver* 2011;5:437-446.
45. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. *Helicobacter pylori* eradication may induce de novo, but transient and mild, reflux esophagitis: Prospective endoscopic evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:107-113.
46. Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Improvement of reflux symptom related quality of life after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2013;52:172-178.
47. Minatsuki C, Yamamichi N, Shimamoto T, et al. Background factors of reflux esophagitis and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 10,837 subjects in Japan. *PLoS One* 2013;8:e69891.
48. Lee ES, Yoon YS, Park CY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases ghrelin mRNA expression in the gastric mucosa. *J Korean Med Sci* 2010;25:265-271.
49. Jang EJ, Park SW, Park JS, et al. The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(Suppl 2):S278-S285.
50. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter* 2013;18:158-164.