

REVIEW ARTICLE

헬리코박터 파일로리 감염 진단의 최신 지견

허철웅, 김병욱

가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection

Cheal Wung Huh and Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is mandatory for the effective management of many gastroduodenal diseases. Currently, various diagnostic methods are available for detecting these infections, and the choice of method should take into account the clinical condition, accessibility, advantage, disadvantage, as well as cost-effectiveness. The diagnostic methods are divided into invasive (endoscopic-based) and non-invasive methods. Non-invasive methods included urea breath test, stool antigen test, serology, and molecular methods. Invasive methods included endoscopic imaging, rapid urease test, histology, culture, and molecular methods. In this article, we provide a review of the currently available options and recent advances of various diagnostic methods. (Korean J Gastroenterol 2018;72:229-236)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Diagnosis; Guideline

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 감염은 한국뿐 아니라 전 세계적으로 감염률이 높고 위축성 위염, 장상피화생, 소화성 궤양, 위점막 연관 림프종(marginal zone B cell lymphoma, MALT lymphoma), 위암 등 여러 위장 질환들과 밀접한 관련이 있다.¹ 근래 개정된 진료 지침에 따르면, *H. pylori* 제균 치료의 초기 치료는 90% 이상의 제균율을 보이는 약제를 사용할 것을 권고하고 있다.¹ 따라서 성공적인 제균 치료를 위해서는 *H. pylori* 감염 여부의 정확한 진단이 무엇보다 중요하다 할 수 있다. 현재까지 다양한 *H. pylori* 진단 방법이 개발되어 사용되고 있으며, 각 진단 방법은 민감도와 특이도가 각각 90% 이상은 되어야 실제 임상 진료에서 *H. pylori* 감염

의 정확한 진단이 가능하다.^{2,3}

H. pylori 진단을 위한 검사 방법은 내시경 검사 여부에 따라 비침습적 검사 방법과 침습적 검사 방법으로 나누어진다. 비침습적 검사 방법에는 요소호기 검사, 대변항원 검사, 혈청 검사 및 분자생물학적 검사가 포함되고, 침습적 검사 방법에는 급속요소분해효소 검사, 조직 검사, 배양 검사, 분자생물학적 검사가 사용된다. 비침습적 검사 방법은 내시경을 이용하지 않기 때문에 환자의 불편감이 적고 비용이 적게 드는 장점이 있고, 침습적 검사 방법인 조직을 이용하는 검사는 *H. pylori* 진단 외에도 점막의 염증, 위축성 위염 정도 및 장상피화생, 항생제 감수성 검사 등과 같은 추가적 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. 각 검사 방법마다 장단점이 있으므로 검사의 정확도, 각 기관에서 검사의 사용 가능 여

Received September 9, 2018. Revised September 17, 2018. Accepted September 17, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김병욱, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Byung-Wook Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongso-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: gastro@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-4954>

Financial support: None. Conflict of Interest: None.

부, 비용-효율성, 환자 상태 등과 같은 각각의 임상 상황을 고려하여 적절한 검사의 선택이 필요하다. 본고에서는 현재 *H. pylori*의 진단에 사용되는 여러 검사법의 장단점 및 제한점을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 비침습적 검사 방법

1) 요소호기 검사(urea breath test)

요소호기 검사는 *H. pylori* 감염의 처음 진단뿐 아니라 제균 치료 후 재균 여부 확인에 가장 널리 사용되는 검사 중 하나이다.¹ *H. pylori*의 요소분해효소는 요소를 암모니아와 이산화탄소(CO_2)로 분해하는데, 이 검사는 이러한 *H. pylori*의 요소분해효소를 이용하는 대표적인 비침습적 검사 방법이다. *H. pylori*의 요소분해효소가 구강을 통하여 섭취된 탄소 동위원소가 포함된 요소(^{13}C -labeled urea)를 분해하여 발생한 이산화탄소가 혈액 내로 흡수되고, 이것이 다시 폐를 통하여 배출되는 양을 분광계(spectrometer) 또는 레이저를 이용한 비울 분석기로 측정하는 방법이다. 가장 널리 사용되는 방법은 시트르산(citric acid)과 75 mg의 요소를 이용하는 방법이며, 요소 섭취 후 약 15분 뒤 호기 측정을 한다.

요소호기 검사의 민감도와 특이도는 95% 정도로 매우 정확한 검사이며 재현성이 높고 간편하다.^{4,6} 또한, 조직 검사 및 급속요소분해효소 검사와 달리 표본 추출 오차(sampling error)가 없다는 장점이 있다. 하지만 항생제 또는 양성자펌프 억제제를 사용 중인 환자나 위장관 출혈이 있는 환자에서는 위음성이 나올 수 있고, 6세 미만 어린이는 순응도가 떨어져 검사의 민감도와 정확도가 떨어질 수 있다.^{7,8} 아직까지는 표준화된 방법이 없어 요소량, 시약의 종류, 검사 장비 등이 검사 결과에 영향을 줄 수 있고 환자의 호흡 정도 및 금식 시간에 따라서도 검사 결과가 달라질 수 있다. 또한, 드물지만 *H. pylori* 이외에 요소분해효소를 생성하는 균주에 의한 위양성이 나올 수 있다. 무엇보다 근래 항생제 저항성 균주가 증가하는 점을 감안하면 항생제 감수성 여부를 확인할 수 없다는 것은 요소호기 검사의 중요한 한계점 중 하나이다.

위음성을 줄이기 위하여 요소호기 검사 전 양성자펌프 억제제는 최소 2주, 항생제는 4주를 중단할 것을 추천한다.¹ 따라서, 제균 치료 후 효과를 판정하는 시기도 제균 치료 종료 후 최소 4주 이상 지나서 측정하는 것이 좋다.^{1,9}

2) 대변항원 검사(stool antigen test)

대변항원 검사는 요소호기 검사와 같이 초기 진단 및 제균 여부 확인 검사로 추천되는 방법으로 비침습적이고, 호기 조

절이 어려운 영유아에서도 쉽게 검사를 시행할 수 있으며 금식이 필요 없다.^{1,10} 다클론항체(polyclonal antibody) 검사법, 단클론항체(monoclonal antibody) 검사법 모두 사용되고 있으나 단클론항체 검사법이 다클론항체 검사법에 비하여 민감도, 특이도, 정확도가 높다고 알려져 있다.^{11,12} 대변항원 검사 방법으로는 효소면역분석법(enzyme immunoassay)과 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay)이 이용되고 있으며, 면역크로마토그래피법은 검사 시간이 짧고 사용이 간편하지만 효소면역분석법에 비하여 검사의 정확도가 낮다.^{13,14} 대변항원 검사는 다른 검사들과 달리 집에서 대변을 채취하여 병원으로 운반 후 검사가 가능하다는 장점이 있다. 하지만 대변의 보관 온도, 보관 기간 등에 따라 검사의 정확도가 저하되기 때문에, 냉동 보관 후 빠른 시간 내에 검사를 시행하는 것이 좋다.^{1,15} 대변이 묻거나 형태가 없는 경우에도 검사의 정확도가 떨어지므로 채취 시 주의해야 한다.¹⁵ 또한, 대변항원 검사는 위장관 출혈, 항생제나 양성자펌프억제제와 같은 약제 사용, 장운동 기능에 따라 검사의 정확도가 달라질 수 있어 결과 해석에 주의가 필요하다.¹⁵ 요소호기 검사와 마찬가지로, 위음성을 줄이기 위하여 대변항원 검사 전 양성자펌프억제제는 최소 2주, 항생제는 4주를 중단해야 한다.¹

3) 혈청 검사(serology)

혈청 검사는 환자 혈청 내의 항헬리코박터 IgG 항체(IgG anti-*H. pylori* antibody)의 역가를 측정하는 방법이다. 비침습적이며 경제적이고 빠르며 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있어 *H. pylori*의 감염 여부를 확인하는 선별 검사(screening test)로 이용할 수 있다.¹ 주로 효소결합면역침강분석법(enzyme linked immunosorbent assays)과 면역크로마토그래피법을 이용하는데, 효소결합면역침강분석법의 정확도가 더 높다고 알려져 있다.¹⁶ 위축성 위염 및 장상피화생과 같은 위점막 변화, 항생제나 양성자펌프억제제와 같은 약제 복용 및 위장관 출혈 등의 상태에서 다른 검사 방법과 비교하였을 때 위음성의 가능성이 낮기 때문에, 이러한 상황에서 *H. pylori* 감염의 초기 진단에 유용하다. 근래에는 혈청 검사를 통하여 *CagA*, *VacA*, *UreA*와 같은 *H. pylori*의 독성인자(virulence factor)를 확인하여 고위험 *H. pylori* 감염을 확인할 수도 있다.¹⁷⁻¹⁹

하지만 항체는 제균 치료를 받더라도 수년 동안 양성으로 나타날 수 있기 때문에 현재의 활동성 감염과 과거의 감염을 구분하기 어렵다.^{1,20} 따라서, 제균 성공 여부를 확인하는 검사 방법으로는 권고되지 않고 요소호기 검사나 대변항원 검사 결과에 따라 추가적으로 감염 여부를 확인할 수 있는 검사로 이용이 가능하다.¹ 또한 지역에 따라 유병률, 균주의 분포 및 구성의 이질성, 항체 역가의 기준 등이 다르기 때문에 반드시

각 지역에서 효과가 검증된 키트를 이용하여야 한다.^{1,21,22} *H. pylori*의 유병률이 낮은 지역에서는 혈청 검사의 특이도가 낮아 위양성의 가능성이 높아질 수 있어 주의해야 한다.¹

4) 기타

근래에 대변 실시간 중합효소연쇄반응 검사(stool real-time polymerase chain reaction)를 이용하여 비침습적인 방법으로 *H. pylori* 진단뿐 아니라 클래리스로마이신 감수성 여부를 확인할 수 있다는 보고가 있었다.^{23,24} 또한 기존 진단 방법 외에 타액, 소변, 치아플라크 등의 검체를 이용하여 *H. pylori*를 검출하고자 하는 노력이 있었다.^{25,28} 이와 같이 다양한 검체를 이용하여 항체 검사, 항원 검사, 분자생물학적인 검사 등으로 *H. pylori* 감염을 진단하고자 하였으나 아직까지는 기존 검사에 비하여 진단의 민감도, 특이도, 정확도가 낮은 실정이다.^{1,22,29-33} 하지만 타액, 소변, 치아 플라크 등은 다른 검사에 비하여 검체를 얻기에 용이하기 때문에 추후 이러한 검체를 이용한 연구는 더욱 발전할 것으로 생각한다.

2. 침습적 검사 방법

1) 내시경

조직학적 검사 없이 내시경 소견만으로 *H. pylori* 감염 여부를 진단하려는 연구가 많이 있었다. 이전 연구들에서 일반적인 백색광 내시경(conventional white-light endoscopy)으로 관찰할 경우, 미만성 발적(diffuse redness), 점상 발적(spotty redness), 점막 부종(mucosal swelling) 등은 *H. pylori* 감염을 시사하는 반면, 위점막에서 집합 소정맥의 규칙적인 배열(regular arrangement of collecting venules)이 유지되면 *H. pylori* 감염이 없는 경우가 많다고 알려져 있다.^{34,35} 하지만 이는 낮은 민감도와 특이도로 인하여 진단적 가치가 높지 않았다. 근래에는 광학기술의 발전에 따라 확대 내시경(magnifying endoscopy), 확대 색소 내시경(magnifying chromoendoscopy; narrow band imaging, I-scan 등), 공초점 레이저 현미경 내시경(confocal laser endomicroscopy) 등을 이용하여 *H. pylori* 감염의 실시간 진단 정확도가 높아지고 있다.³⁶⁻³⁸ 하지만 이러한 방법은 일부 대학병원 급에서만 사용 가능한 장비이고 숙련된 기술을 필요로 하며, 관찰자 간 진단의 차이가 있을 수 있으며, 정확한 관찰에 시간이 오래 걸리기 때문에 환자에게 불편감을 줄 수 있다는 단점이 있다.

2) 급속요소분해효소 검사(rapid urease test)

급속요소분해효소 검사는 내시경을 통하여 얻은 위조직을 요소 기질에 넣어 *H. pylori*가 분비하는 요소분해효소로 인하여 만들어지는 암모니아에 의하여 pH가 상승하는 것을 색조

변화로 확인하는 검사이다(Fig. 1). 급속요소분해효소 검사는 비교적 싸고 빠르며 검사의 민감도는 약 90%, 특이도는 약 95-100%로, 민감도와 특이도가 모두 높아 내시경 검사가 가능한 의료기관에서 *H. pylori* 감염의 진단을 위하여 가장 많이 시행되는 검사이다.^{39,40} 젤, 종이, 액체 기반의 검사가 가능하며, 국내에서는 젤 기반 검사인 CLO test (Delta West Limited, Bentley, Australia)가 가장 많이 사용되고 있다. 젤 기반의 검사는 24시간 뒤에, 일부 종이 기반 검사와 액체 기반 검사는 이보다 빠른 1시간 내에 결과를 확인할 수 있다. 검사 방법에 따라 위음성, 위양성이 가능하기 때문에 각 검사 키트에서 권장하는 시간에 맞게 결과를 확인하여야 한다.⁴¹ 국내에서는 *H. pylori* 감염의 초기 진단과 제균 여부 판정에서 모두 권고하는 검사 방법이지만, 최근 개정된 유럽 진료 지침(Maastricht V/Florence consensus report)에서는 제균 여부 판정 검사로 권고되지 않는다.^{1,42} *H. pylori*는 위점막 전체에 동일한 밀도로 분포하고 있지 않기 때문에, 진단율을 높이기 위하여 전정부와 체부에서 각각 조직을 채취하여 한꺼번에 같이 검사하는 것을 권유한다.^{1,43,44} 조직 채취는 위축성 위염이나 장상피화생이 없거나 적은 부위에서 시행하여야 위음성을 줄일 수 있다.⁴² 위장관 출혈이 있거나 양성자펌프억제제, 항생제 및 비스무스제제 등의 약제를 복용하는 경우, 위축성 위염이나 장상피화생이 있을 경우 위음성이 있을 수 있기 때문에 주의해야 한다.^{11,45} 또한 조직을 젤 등에 담는 과정에서 조직 검사공의 포르말린이 젤에 묻을 경우 검사 민감도가 감소할 수 있으므로 주의가 필요하다.⁴⁶ 요소호기 검사 및 대변 항원 검사와 마찬가지로 검사 전 양성자펌프억제제는 최소 2주,

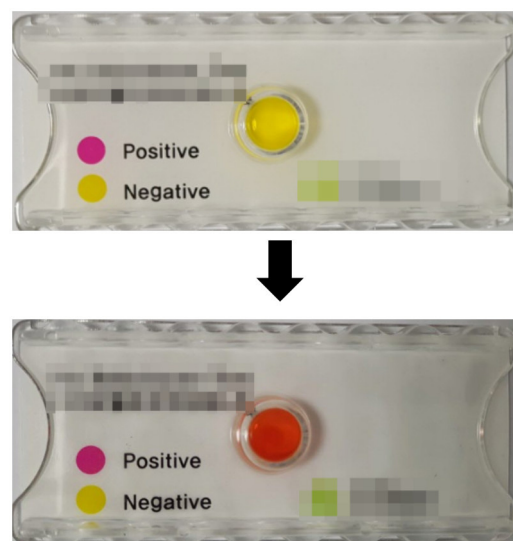


Fig. 1. Rapid urase test. When *Helicobacter pylori* produce ammonia then pH will increase and the color of the medium will change from yellow to red.

항생제 및 비스무스제제는 최소 4주 동안 중단하여야 검사의 정확도를 높일 수 있다.^{1,11}

3) 조직 검사(histology)

조직 검사는 현재 *H. pylori* 감염 진단의 표준 검사법 중 하나이다.⁴⁷ 조직 검사는 *H. pylori* 감염 진단 외에도 위점막의 위축, 염증, 장상피화생 등의 추가적 병리정보를 얻을 수 있다. 일반적인 헤마톡실린-에오진(H&E) 염색은 42-99% 민감도와 100% 특이도를 보인다고 알려져 있다.⁴⁸⁻⁵⁰ H&E 염색법만으로는 비 나선형, 구형의 *H. pylori* 발견이 쉽지 않아 민감도가 낮기 때문에 Giemsa 염색법, Warthin-Starry 염색법, Genta 염색법 등의 특수 염색법을 병행해야 진단율을 높일 수 있다. 이 중 Giemsa 염색법이 민감도가 높고 경제적이며, 재현성이 높아 가장 널리 사용되고 있다(Fig. 2).^{48,51} 또한 면역조직화학(immunohistochemistry) 염색법은 민감도와 정확도가 매우 높아 *H. pylori* 개체수가 적어도 진단율이 높으며, 그 외에도 활동성 위염, 위축성 위염, 장상피화생이 있을 경우에서도 진단율을 높일 수 있는 방법이다.^{1,52} 하지만 비싸고, 모든 검사실에서 사용할 수는 없기 때문에 반드시 필요한 경우에 제한적으로 사용해 볼 수 있다.

*H. pylori*의 진단율을 높이기 위해서는 전정부 중양의 소만과 대만, 체부 중양의 소만과 대만에서 각각 1표본씩, 총 4표본을 채취할 것을 권고한다.^{1,53} 하지만 조직 검사 개수를 줄여야 하는 경우에는 위축성 위염 및 장상피화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하기를 권장한다.¹ 따라서 보통 위축성 위염과 장상피화생이 비교적 심한 전정부보다는 체부 대만에 서 조직을 채취하는 것이 좋다.⁵⁴ 다만, 십이지장 궤양이 있는 경우에는 *H. pylori* 집락 형성이 체부보다 전정부에서 높게

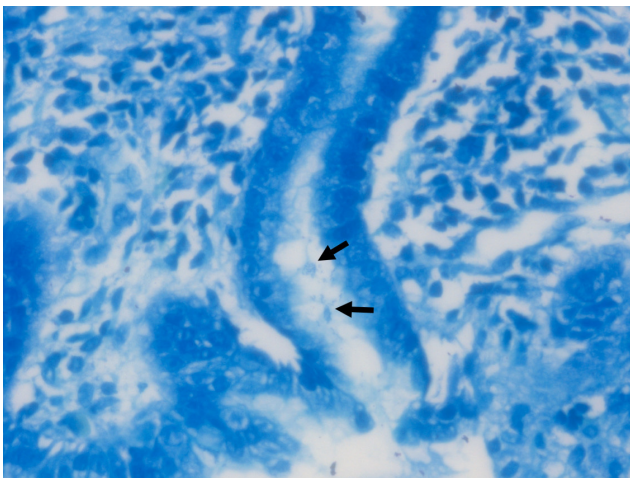


Fig. 2. Giemsa stain. The *Helicobacter pylori* organisms (arrows) are present in Giemsa stain ($\times 400$).

나타나기 때문에 전정부에서 조직을 채취하는 것이 좋다.^{55,56}

4) 배양 검사(culture)

위생검을 통하여 얻은 조직을 배지(Pylori agar, Columbia agar with horse blood, 등)에 도말하여 배양하면 3-5일 후에 균이 자라는 균락을 확인할 수 있다. *H. pylori*는 위를 벗어난 환경에 취약하므로 가능하면 조직 채취 직후 바로 배지에 넣어야 한다. 조직 채취는 전정부와 체부에서 각각 얻는 것이 좋다.⁵⁷ 배양 검사는 특이도가 높은 검사지만 균이 자라는데 시간이 많이 소요되고 비싸며, 배양이 가능한 기술과 장비가 필요하다. 또한 균주의 채취, 운반, 보관 및 배양 기술에 따라 민감도의 차이가 커서 아직까지는 일반적으로 사용되는 진단 방법은 아니다. 하지만 근래 항생제 내성이 지속적으로 증가하고 있으며 이는 제균 치료의 성공에 큰 걸림돌이 되고 있다는 점을 감안할 때, 배양 검사는 항생제 감수성을 확인할 수 있는 확실한 진단 방법이므로 근래 유럽 가이드라인에서는 클라리스로마이신 내성이 15% 이상인 지역이나 1차 제균 치료에 실패하였을 경우에는 배양 검사를 시행할 것을 권장하고 있다.¹ 다만, 1차 제균 치료 실패 이후 2차 제균 치료 약제로 비스무스 기반 4제를 사용할 예정이라면 2차 제균 치료 실패 이후 배양 검사를 할 것을 권장하고 있다.¹ 위장 출혈, 심한 위점막 염증상태, 양성자펌프억제제, 항생제 사용 등은 배양의 성공을 저해하기 때문에 배양 검사시 고려하여야 하며 양성자펌프억제제는 최소 2주, 항생제는 최소 4주 정도 중단하는 것이 좋다.^{57,58}

5) 분자생물학적 검사(molecular method)

중합효소연쇄반응 검사(polymerase chain reaction, PCR)는 표적이 되는 DNA를 증폭시켜 검출의 민감도를 높이는 방법으로 침습적으로 얻은 위 조직뿐만 아니라 대변, 타액, 소변 등의 검체를 이용해서도 검사가 가능하다. 중합효소연쇄반응 검사는 적은 양의 균만 존재하여도 양성으로 검출할 수 있기 때문에 기존 검사 방법과 비교하여 민감도와 특이도가 높으며 위장 출혈이 있는 상황에서도 진단율이 비교적 높다.² *H. pylori*의 여러 유전자(*UreA*, *UreC*, 16S rRNA, 23S rRNA, *HSP 60* 등)를 표적으로 하여 위 조직에서의 균 존재 여부를 확인할 수 있으며 항생제 내성을 유발하는 돌연변이 및 독성인자 등을 확인할 수 있는 장점이 있다.³ 빠르고 정확하며, 민감도가 높지만 비교적 비싸고 검사를 위한 기술과 장비가 필요하다는 단점이 있다.

중합효소연쇄반응 검사는 분자 역학(molecular epidemiology), DNA 유전자 지문법(fingerprinting)을 통한 균주의 동일성 또는 *CagA*, *VacA*, *UreA* 등의 독성인자의 진단, 23S rRNA, *gyrA*, *pbp1A* 등의 약제 내성과 관련된 *H. pylori* 유

Table 1. Overview of Diagnostic Methods

| | Characteristics | Advantages | Limitations |
|------------------|--|---|--|
| Non-invasive | | | |
| UBT | Sensitivity: >95% Specificity: >95% | i) High sensitivity and specificity ii) Cheap, simple, safe, widely available iii) Useful to confirm <i>H. pylori</i> eradication iv) No sampling errors | i) No data about antibiotic resistance ii) Special equipment required iii) False negative results in the case of PPI and antibiotics |
| SAT | Sensitivity: >95% Specificity: >95% | i) High sensitivity and specificity ii) Cheap, simple, safe iii) Practically useful for children iv) No need to skilled staffs | i) No data about antibiotic resistance ii) Patient reluctance iii) False negative results in the case of PPI and antibiotics iv) Variation in sensitivity and specificity over the different clinical circumstances |
| Serology | Sensitivity: >95% Specificity: 60-90% | i) Cheap, simple, safe ii) Not affected by gastroduodenal bleeding iii) No false negative result in the case of PPI and antibiotics iv) Identifies virulence factors | i) No data about antibiotic resistance ii) Failure in distinguish between active and past infection iii) Not useful to confirm <i>H. pylori</i> eradication |
| Invasive | | | |
| RUT | Sensitivity: 90% Specificity: >95% | i) High sensitivity and specificity ii) Cheap, simple, rapid iii) Practically useful in a clinical setting | i) No data about antibiotic resistance ii) Sampling errors iii) False negative results in the case of PPI, antibiotics and gastroduodenal bleeding |
| Histology | Sensitivity: 60-90% Specificity: >95% | i) Gold standard for direct <i>H. pylori</i> detection ii) Secondary diagnostic information iii) Cheap, simple | i) No data about antibiotic resistance ii) Sampling errors iii) High inter-observer variability iv) Time-consuming |
| Culture | Sensitivity: 50-90% Specificity: 100% | i) Antibiotics sensitivity profiling ii) The most specific method | i) Limited availability, technically challenging ii) Time-consuming, expensive method iii) False negative results in the case of PPI, antibiotics and gastroduodenal bleeding |
| Molecular method | Sensitivity: >95% Specificity: >95% | i) Antibiotics sensitivity profiling ii) High sensitivity and specificity iii) Useful to detect the mutations and virulence factors iv) Quick and accurate result | i) Expensive ii) Limited availability iii) Risk of contamination |

UBT, urea breath test; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; PPI, proton pump inhibitor; SAT, stool antigen test; RUT, rapid urease test.

Table 2. Recommended Diagnostic Method for *Helicobacter pylori* in Recent Guidelines

| | Initial diagnosis | | | | | | Follow up after eradication | | | | | |
|---|-------------------|-----|----------|----------|-----------|---------|-----------------------------|-----|----------|----------|-----------|---------|
| | Non-invasive | | | Invasive | | | Non-invasive | | | Invasive | | |
| | UBT | SAT | Serology | RUT | Histology | Culture | UBT | SAT | Serology | RUT | Histology | Culture |
| Maastricht V/Florence Consensus (2017) ¹ | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | |
| Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research (2013) ⁴² | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Japanese Society of Helicobacter Research (2013) ⁶⁹ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

Table 3. Diagnostic Options of *Helicobacter pylori* Infection in Different Clinical Circumstances

| | Upper GI bleeding | Post gastrectomy | Post eradication therapy |
|------------------|-------------------|------------------|--------------------------|
| Non-invasive | | | |
| UBT | + | - | ++ |
| SAT | - | - | ++ |
| Serology | ++ | - | - |
| Invasive | | | |
| RUT | - | + | + |
| Histology | + | ++ | ++ |
| Culture | - | - | - |
| Molecular method | ++ | + | ++ |

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

전자 변이 같은 영역에서 주로 이용되고 있다.^{59,60} 또한 dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR을 이용하여 *H. pylori* 감염의 진단 및 클래리스로마이신 내성 돌연변이(A2142G and A2143G mutation in 23S rRNA)를 높은 민감도와 특이도로 확인할 수 있다. 이는 기존 중합효소연쇄 반응 검사보다 간편하고 저렴하여 실제 임상에서도 이용하기 용이하다는 장점이 있다.^{61,62} 근래에는 peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA-FISH) 방법을 이용하여 더욱 간단하고 빠르게 *H. pylori*의 진단과 항생제 내성과 관련된 돌연변이를 확인할 수 있는 방법이 소개되었다.⁶³ 분자생물학적인 검사는 빠르고 편리하며 정확도가 높고, 항생제 감수성을 확인할 수 있는 장점이 있어서 현재 활발한 연구가 진행되고 있는 방법으로 앞으로 더욱 기대가 되는 분야이다.

3. 특별한 상황에서의 *H. pylori* 진단을 위한 검사 방법

위장관 출혈이 있는 경우 여러 침습적, 비침습적 검사의 진단 정확도는 감소하게 된다. 혈청 검사는 위장관 출혈 유무에 영향을 받지 않지만 *H. pylori* 활동성 감염 여부를 확인하지 못하기 때문에 한계가 있다. 여러 문헌보고에 의하면, 침습적인 검사 중에는 조직 검사와 중합효소연쇄반응 검사 방법이 급속요소분해효소 검사나 배양 검사보다 진단의 정확도가 높다고 알려져 있다. 비침습적인 검사 방법 중에서는 대변항원 검사보다는 요소호기 검사가 더 정확도가 높다.⁶⁴⁻⁶⁶ 또한, 위장관 출혈의 경우 *H. pylori* 감염의 확인은 매우 중요하기 때문에 첫 검사가 음성이라더라도 출혈이 멈춘 이후 최소 4주 정도 뒤에는 *H. pylori*의 감염 여부를 확인하기 위한 재검사가 필요하다.⁶⁷

위 부분절제를 받은 환자에서 *H. pylori* 진단을 위해서는 조직 검사가 제일 정확한 검사이며 급속요소분해효소 검사 또한 시행할 수 있다.⁶⁸ 급속요소분해효소 검사를 시행할 경우에는 잔위의 기저부 혹은 상부 체부에서 조직을 얻는 것을 추천한다. 반면에 요소호기 검사나 대변항원 검사는 비교적 정확도가 떨어져 추천되지 않는다.

결 론

H. pylori 진단을 위한 검사 방법은 검사 목적에 따라 침습적 방법과 침습적 방법으로 크게 나뉘며 각 방법의 장점, 단점 및 민감도, 특이도에 차이가 있다(Table 1). 또한 국내외 주요 진료 지침들의 초기 진단 및 제균 여부 판정을 위한 검사의 권고안도 조금씩 차이가 있다(Table 2). 따라서 각 의료가 관 및 여러 임상 상황(Table 3)을 고려하여 적절한 진단 방법을 선택하려는 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6-30.
2. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015;21:11221-11235.
3. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:9299-9313.
4. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol* 2013;4:e32.
5. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, et al. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess* 2009;5:Doc14.
6. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
7. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010;169:15-25.
8. Machado RS, Patrício FR, Kawakami E. 13C-urea breath test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in children aged up to 6 years. *Helicobacter* 2004;9:39-45.
9. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-1604.
10. Zhou X, Su J, Xu G, Zhang G. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:629-638.
11. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-1930.
12. Leodolter A, Domínguez-Muñoz JE, von Arnim U, Kahl S, Peitz U, Malfertheiner P. Validity of a modified 13C-urea breath test for pre- and posttreatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2100-2104.
13. Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, Terzi Y. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18:384-391.
14. Kesli R, Gokturk HS, Erbayrak M, Karabagli P, Terzi Y. Comparison of the diagnostic values of the 3 different stool antigen tests for the noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Investig Med* 2010;58:982-986.
15. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2013;19:8188-8191.
16. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169-179.

17. Pan KF, Formichella L, Zhang L, et al. *Helicobacter pylori* antibody responses and evolution of precancerous gastric lesions in a Chinese population. *Int J Cancer* 2014;134:2118-2125.
18. Khalifeh Gholi M, Kalali B, Formichella L, et al. *Helicobacter pylori* FltD protein is a highly sensitive and specific marker for serologic diagnosis of *H. pylori* infection. *Int J Med Microbiol* 2013;303: 618-623.
19. Formichella L, Romberg L, Bolz C, et al. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1703-1710.
20. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29: 853-862.
21. Yamada K, Sugiyama T, Mihara H, et al. Fragmented CagA protein is highly immunoreactive in Japanese patients. *Helicobacter* 2012;17:187-192.
22. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:927-931.
23. Giorgio F, Ierardi E, Sorrentino C, et al. *Helicobacter pylori* DNA isolation in the stool: an essential pre-requisite for bacterial non-invasive molecular analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51: 1429-1432.
24. George S, Mamani N, Lucero Y, et al. Detection of *Helicobacter pylori* by real-time PCR for 16s rRNA in stools of noninfected healthy children, using ELISA antigen stool test as the gold standard. *Helicobacter* 2016;21:606-612.
25. Wongphutorn P, Chomvarin C, Sripa B, Namwat W, Faksri K. Detection and genotyping of *Helicobacter pylori* in saliva versus stool samples from asymptomatic individuals in Northeastern Thailand reveals intra-host tissue-specific *H. pylori* subtypes. *BMC Microbiol* 2018;18:10.
26. Chaudhry S, Idrees M, Izhar M, Butt AK, Khan AA. Simultaneous amplification of two bacterial genes: more reliable method of *Helicobacter pylori* detection in microbial rich dental plaque samples. *Curr Microbiol* 2011;62:78-83.
27. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in feces and saliva by polymerase chain reaction: a review. *Helicobacter* 2004;9: 115-123.
28. Adamsson I, Edlund C, Nord CE. Microbial ecology and treatment of *Helicobacter pylori* infections: review. *J Chemother* 2000;12: 5-16.
29. Shimoyama T, Sawada Y, Sawada N, Chinda D, Fukuda S. Accuracy of a stick-type kit and enzyme-linked immunosorbent assay in detecting *Helicobacter pylori* antibodies in urine of people living in the Japan sea region of northern Japan. *Jpn J Infect Dis* 2017;70:207-209.
30. Mabe K, Kikuchi S, Okuda M, Takamasa M, Kato M, Asaka M. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter* 2017;22:e12329.
31. El Khadir M, Alaoui Boukhris S, Benajah DA, et al. Detection of *Helicobacter pylori* urease antigen in saliva in patients with different gastric *H. pylori* status. *J Chin Med Assoc* 2016;79: 363-367.
32. Ogaya Y, Nomura R, Watanabe Y, Nakano K. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in inflamed dental pulp specimens from Japanese children and adolescents. *J Med Microbiol* 2015;64(Pt 1):117-123.
33. Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:5639-5653.
34. Kato T, Yagi N, Kamada T, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multi-center prospective study. *Dig Endosc* 2013;25:508-518.
35. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17: 39-45.
36. Qi Q, Guo C, Ji R, Li Z, Zuo X, Li Y. Diagnostic performance of magnifying endoscopy for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0168201.
37. Dohi O, Yagi N, Onozawa Y, et al. Linked color imaging improves endoscopic diagnosis of active *Helicobacter pylori* infection. *Endosc Int Open* 2016;4:E800-E805.
38. Ji R, Li YQ, Gu XM, Yu T, Zuo XL, Zhou CJ. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:700-705.
39. Woo JS, el-Zimaity HM, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid ureas test. *Helicobacter* 1996;1:256-259.
40. el-Zimaity HM, al-Assi MT, Genta RM, Graham DY. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1962-1964.
41. Vaira D, Vakil N, Gatta L, et al. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31: 331-338.
42. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
43. Moon SW, Kim TH, Kim HS, et al. United rapid urease test is superior than separate test in detecting *Helicobacter pylori* at the gastric antrum and body specimens. *Clin Endosc* 2012;45:392-396.
44. Lan HC, Chen TS, Li AF, Chang FY, Lin HC. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012;12: 182.
45. Attumi TA, Graham DY. Follow-up testing after treatment of *Helicobacter pylori* infections: cautions, caveats, and recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:373-375.
46. Ozaslan E, Koseoglu T, Purnak T, Yildiz A. A forgotten cause of false negative rapid urease test: formalin contamination of the sample. *Hepatogastroenterology* 2010;57:2 p. preceding table of contents.
47. Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2012;344:e828.
48. Hartman DJ, Owens SR. Are routine ancillary stains required to diagnose *Helicobacter* infection in gastric biopsy specimens? An institutional quality assurance review. *Am J Clin Pathol* 2012;

- 137:255-260.
49. Wang XI, Zhang S, Abreo F, Thomas J. The role of routine immunohistochemistry for *Helicobacter pylori* in gastric biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:256-259.
 50. Doglioni C, Turrin M, Macri E, Chiarelli C, Germanà B, Barbareschi M. HpSS: a new silver staining method for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1997;50:461-464.
 51. El-Zimaity HM, Segura AM, Genta RM, Graham DY. Histologic assessment of *Helicobacter pylori* status after therapy: comparison of Giemsa, Diff-Quik, and Genta stains. *Mod Pathol* 1998; 11:288-291.
 52. Toulaymat M, Marconi S, Garb J, Otis C, Nash S. Endoscopic biopsy pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison of bacterial detection by immunohistochemistry and Genta stain. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:778-781.
 53. Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 569-573.
 54. Lee JH, Park YS, Choi KS, et al. Optimal biopsy site for *Helicobacter pylori* detection during endoscopic mucosectomy in patients with extensive gastric atrophy. *Helicobacter* 2012;17:405-410.
 55. Khulusi S, Mendall MA, Patel P, Levy J, Badve S, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. *Gut* 1995;37:319-324.
 56. Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992;102:1575-1582.
 57. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 280-322.
 58. Leszczyńska K, Namiot A, Namiot Z, et al. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. *Adv Med Sci* 2010;55:161-166.
 59. Choi KD, Kim N, Lee DH, et al. Analysis of the 3' variable region of the *cagA* gene of *Helicobacter pylori* isolated in Koreans. *Dig Dis Sci* 2007;52:960-966.
 60. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4843-4847.
 61. Lehours P, Siffré E, Mégraud F. DPO multiplex PCR as an alternative to culture and susceptibility testing to detect *Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin. *BMC Gastroenterol* 2011;11:112.
 62. Woo HY, Park DI, Park H, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 2009;14:22-28.
 63. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, et al. Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2013;51: 1887-1893.
 64. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848-863.
 65. Choi YJ, Kim N, Lim J, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2012;17:77-85.
 66. Ramírez-Lázaro MJ, Lario S, Casalots A, et al. Real-time PCR improves *Helicobacter pylori* detection in patients with peptic ulcer bleeding. *PLoS One* 2011;6:e20009.
 67. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American college of gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
 68. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:285-292.
 69. Lee SY. New guidelines for *Helicobacter pylori* treatment: comparisons between Korea and Japan. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:151-157.