

REVIEW ARTICLE

한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2013

김상균¹, 정혜경¹, 이항락², 장재영³, 이 혁⁴, 김찬규⁵, 신운건⁶, 신인순^{7,8}, 이용찬⁴; 대한상부위장관·헬리코박터학회
서울대학교 의과대학 내과학교실 간연구소, 이화여자대학교 의학전문대학원¹, 한양대학교 의과대학², 경희대학교 의과대학³, 연세대학교 의과대학⁴ 내과학교실, 국립암센터 위암센터⁵, 한림대학교 의과대학 내과학교실⁶, 아주대학교 의과대학 예방의학교실⁷, 대한의학회 임상 진료지침 실행위원회⁸

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea, 2013 Revised Edition

Sang Gyun Kim, Hye-Kyung Jung¹, Hang Lak Lee², Jae Young Jang³, Hyuk Lee⁴, Chan Gyoo Kim⁵, Woon Geon Shin⁶, Ein Soon Shin^{7,8}, Yong Chan Lee⁴; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine¹, Hanyang University College of Medicine², Kyung Hee University College of Medicine³, Yonsei University College of Medicine⁴, Seoul, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center⁵, Goyang, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine⁶, Seoul, Department of Preventive Medicine and Public Health, Ajou University School of Medicine⁷, Suwon, Steering Committee for Clinical Practice Guideline, Korean Academy of Medical Science⁸, Korea

Since the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research has first developed the guideline for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in 1998, the revised guideline was proposed in 2009 by the same group. Although the revised guideline was made by comprehensive review of previous articles and consensus of authoritative expert opinions, the evidence-based developmental process was not applied in the revision of the guideline. This new guideline has been revised especially in terms of changes in the indication and treatment of *H. pylori* infection in Korea, and developed by the adaptation process as evidence-based method; 6 guidelines were retrieved by systematic review and the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II process, 21 statements were made with grading system and revised by modified Delphi method. After revision, 11 statements for the indication of test and treatment, 4 statements for the diagnosis and 4 statements for the treatment have been developed, respectively. The revised guideline has been reviewed by external experts before the official endorsement, and will be disseminated for usual clinical practice in Korea. Also, the scheduled update and revision of the guideline will be made periodically. (Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26)

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

서론

1. 개정 배경

1998년 대한상부위장관·헬리코박터학회의 전신인 대한 *Helicobacter pylori* 연구회에서 “한국인에서의 *H. pylori* 감

염의 진단 및 치료”라는 제목으로 진료지침을 발표하였다. 대한 *H. pylori* 연구회에서는 각 지역의 현실에 적합한 지침의 필요성을 인식하여 기존의 유럽이나 아시아 태평양 지역과 달리 헬리코박터 파일로리 감염률이 높은 우리나라에 맞는 지침안을 전문가 합의를 통하여 제작하고 보급하였다.¹ 그 이후

© 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: 이용찬, 120-749, 서울시 서대문구 연세로 50 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Yong Chan Lee, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea.
Tel: +82-2-2228-1960, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: leeyc@yuhs.ac

Financial support: This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A102065).
Conflict of interest: None.

헬리코박터 파일로리에 관한 연구결과가 축적되어 헬리코박터 파일로리 감염이 상부위장관 질환의 중요한 원인 중 하나임이 공고화되면서 한국인을 대상으로 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 점차 증가하였다.² 또한 40대 미만을 중심으로 헬리코박터 파일로리 감염률이 감소하는 양상을 보였는데, 1998년 건강검진을 목적으로 내원하였거나 외래 진료를 위하여 방문한 무증상 건강인 5,732명을 대상으로 한 혈청검사 결과에서 헬리코박터 파일로리 감염률은 46.6%였고, 연령대별로 성인에서는 66.9%, 15세 이하에서는 17.2%의 감염률을 보였다.³ 유사한 방법으로 2005년 건강검진을 위하여 내원한 성인 15,916명을 대상으로 한 혈청검사 결과에서 헬리코박터 파일로리 감염률은 성인에서 59.6%로 감소하는 양상을 보였다.² 또한 위암과의 연관성에 대한 연구결과가 가시화되면서 2008년 조기 위암 환자에서 위암 치료 후 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 인정 비급여로 인정되는 등 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 적응증이 확대되는 양상을 보이게 되었다. 이러한 배경 아래 2009년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회가 주축이 되어 “헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인”을 발표하였다.⁴ 이 진료지침에서는 광범위한 문헌근거고찰과 함께 국내 전문가의 의견을 종합하여 헬리코박터 파일로리 재감염, 진단방법, 치료 대상 및 방법에 대해 자세히 기술하여 권고안을 만들어 보급하였다. 그러나 이 진료지침은 근거평가 방법이 체계적이지 못하였고, 전문가 의견을 도출하는 방법에서 객관성이 떨어졌으며, 다학제 참여가 부족하였다는 제한점을 갖고 있었다.

2차 진료지침 개정안 이후 헬리코박터 파일로리 감염의 역학적 특성의 변화를 살펴보면, 헬리코박터 재감염률은 서구에서 연간 0.5-2.5% 정도이나 아시아의 경우 4.3-13.0%로 높은 편이며, 국내의 경우 2.9-9.1% 정도이다.⁵⁻⁷ 최근 2003년부터 2010년까지 표준 삼제요법 치료를 받은 970명을 대상으로 평균 37.1개월(18-95개월)을 추적조사한 연구에서 연간 재감염률은 3.5%이었고, 남성이거나 경제적 지위가 낮은 경우 재감염률이 높았다.⁶

국내외에서 위암 발생에 대한 헬리코박터 파일로리 감염의 역할은 이에 대한 다양한 연구가 보고되면서 그 연관성이 더욱 공고해지고 있다. 국가 암 등록 자료를 보면 인구 고령화에 따라 위암 환자의 절대 발생자수가 증가하고 있어 위암은 한국인에서 가장 흔한 암종의 하나이다.⁸⁻¹⁰ 헬리코박터 파일로리가 위암 발생에 미치는 영향을 분석한 국외 메타분석에서는 헬리코박터 파일로리 양성군에서 음성군에 비하여 위암 발생의 상대적 위험도가 3.0배였고, 국내 연구에서는 1.7-5.3배 높았다.^{8,11-15} 또한 국내에서 1992년부터 1998년까지 1,790명을 평균 9.7년 추적관찰한 코호트 연구에서, 헬리코박터 파일로리 음성군에서는 위암이 발생하지 않았고, 양성군에서는 장상

피 화생이 발생한 군이 그렇지 않은 군에 비하여 위암 발생이 10.9배 높았다.¹⁶ 이와 같이 최근 감소하는 헬리코박터 파일로리 감염률과 상대적으로 높지 않은 재감염률 및 위암과의 높은 연관성 등을 고려하여 기존의 헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료에 대한 재고가 필요하므로, 이를 지침안에 반영하고자 하였다.

이번 지침은 2012년 2월 근거창출임상연구 국가사업단 지원의 임상 진료지침 개발사업으로 선정되어 대한상부위장관·헬리코박터학회 주도 임상진료지침 개발위원회가 발족되었고, 이 기구를 중심으로 개정이 진행되었다.

이번에 개정된 “헬리코박터 파일로리 진단과 치료 임상 진료지침”의 특징은 첫째, 과학적이고 객관적으로 근거를 평가하기 위하여 체계적 문헌검색과 근거평가를 시행하였고, 둘째, 진료지침 개발방법으로 수용개발(adaptation) 방법을 이용하였다. 수용개발 방법은 일부 국내의 연구 근거가 제한적이고 양질의 근거중심 진료지침들이 이미 개발되어 있는 상황에서 국내 여건에 맞게 기존의 진료지침안을 최대한 활용하여 개발하는 방법이다.¹⁷ 국외에서 최근 수용개발에 의한 진료지침 개발이 적극적으로 권고되고 확산되는 추세이며, ADAPTE Collaboration 조직이 결성되어 체계적이고 일관성 있는 진료지침 수용개발이 이루어지도록 개발 원칙과 표준화된 과정을 제시하고 있는 바, 이번 진료지침 역시 ADAPTE 과정으로 진행하였다.^{18,19}

2. 진료지침의 목적 및 대상

헬리코박터 파일로리에 대한 진단과 치료가 필요한 성인 남녀가 이번 진료지침의 주된 대상 집단이며, 헬리코박터 파일로리 감염과 연관되어 일상생활에 불편을 겪고 있는 환자들을 포함한다.

이번 진료지침은 최신의 과학적 근거를 분석하고, 이를 토대로 헬리코박터 파일로리 감염의 진단이나 치료가 필요한 상황에서 임상 의사와 환자의 의사결정을 돕기 위하여 제작되었다. 1차 및 2차 의료기관의 개원의 및 3차 의료기관의 봉직의 뿐만 아니라 소화기내과, 진단검사의학 및 해부병리학 의사 등 다양한 의료분야에서 적정진료를 위한 의사결정에 도움을 주고자 하였다. 이번 지침은 치료의 여러 대안을 제시하고, 장·단점을 요약하며, 가능한 결과의 크기와 확률을 평가하여 구체적인 지침을 제시하고자 하였다. 또한 전공의 및 병원 근무 인력에 대해서도 진료 원칙의 길잡이 역할을 하고 교육 자료로도 활용되도록 하였다. 환자에게는 제공받는 서비스의 예측성을 높이고 정보에 입각한 선택을 하도록 도움을 줄 수 있으며, 환자에 대한 교육 및 의사소통 자료로도 활용될 수 있다. 진료지침 개발에 있어 현재 시행되고 있는 질 평가기준 혹은 사회보험의 급여 심사 기준 등과 배치되는 사안은 가급적 최선의 과학적, 의학적 근거에 기반하여 환자 이익 도모를

최우선할 수 있는 원칙으로 지침안에 포함시켰다.

3. 진료지침의 범위

이번 진료지침은 헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료에 대한 포괄적이고 실제적인 표준 권고안으로, 이와 연관된 성인 남녀가 대상이며 소아는 제외하였다. 과학적 근거가 부족하거나 논란이 큰 분야에 관한 부분은 이번 지침에서 제외하였는데, 일부 과학적 근거가 부족한 경우라도 임상적인 의의가 있고 전문가들의 의견이 일치되는 분야에 대해서는 델파이 기법(Delphi method)으로 합의과정을 통하여 권고안에 포함시켰다. 또한 환자 및 일반인의 가치관과 선호도를 알기 위하여 문헌 조사를 실시하였다. MEDLINE 및 Google Scholar의 검색엔진을 이용, “환자의 만족도와 헬리코박터 파일로리”라는 검색어로 검색을 실시하여 환자의 선호도를 결정하는 요소를 파악하고 이를 이번 진료지침안에 반영하여 환자의 만족도를 높이고자 하였다. 예를 들면 아시아인들은 위암 등 기질적 질환이 북미나 유럽에 비하여 높기 때문에 헬리코박터 파일로리 감염의 진단을 위해서 요소호기검사보다는 위 내시경검사를 선호한다는 보고가 있었다.²⁰

헬리코박터 파일로리 진단 및 치료 진료지침 개정 과정

1. 임상진료지침 위원회 구성

진료지침 운영위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회 회장 및 임원진을 중심으로 구성하였고, 진료지침 개발전략을 수립하고 관련 위원장을 선임하였으며, 사업과 관련된 예산을 검토하고 승인하였다. 또한 수정된 권고사항을 검토하고 최종 지침의 승인 및 출판을 시행하고, 지침의 개정에 관한 이해당사자의 참여 및 편집의 독립성이 적절히 유지되고 있는가에 대한 검토 및 감독을 담당했다.

진료지침 개발 및 집필위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회 산하 임상 진료지침 개발위원회에서 구성하였는데, 위원장(이용찬), 간사(김상균), 6명의 위원(정혜경, 이향락, 신운진, 장재영, 김찬규, 이혁) 및 방법론 전문가(신인순) 1명, 코디네이터 1명으로 운영하였다. 헬리코박터 파일로리 진료지침안 개발과정에서 대한소화기학회, 대한임상미생물학회 및 대한병리학회와 다학제 참여를 시행하였다. 진료지침의 세부 목표를 결정하고 수용개발을 위한 세부 절차를 수행하였으며, 근거검색, 권고안 도출, 진료지침 초고 기술과 수정을 담당하였다.

진료지침 개발 방법론 확립을 위하여 총 4회의 워크숍을 실시하였다. ‘진료지침 개발에 있어 수용개발 방법론의 활용(2012년 6월 21일)’, ‘Appraisal of Guidelines for Research

& Evaluation II process (AGREE II)에 준하는 문헌 질평가 방법론(2012년 7월 12일)’, ‘AGREE II를 이용한 문헌 평가의 실제 및 실기교육(2012년 8월 13일)’, ‘Data extraction/Evidence inventory table 작성의 실제(2012년 10월 11일)’라는 제목으로 워크숍을 실시하여 진료지침 개발 방법론에 대한 교육을 병행하였다.

또한 진료지침 개발과정 동안 총 8회의 임상진료지침 개발 위원회 회의가 열렸고, 2회의 진료지침 운영위원회가 열렸다. 진료지침 작성에 사용된 용어는 대한의사협회 제5판 의학용어집을 바탕으로 사용하였다.

2. 헬리코박터 파일로리 진료지침 수용개발 과정

이번 진료지침의 개정 작업은 국내 실정에 적합한 한국형 개발 방법론의 필요성에 따라 수용개발 방법에 입각하여 만들어졌고, 과학적이고 표준적인 방법에 따른 개발을 위하여 대한의학회 진료지침 위원회의 방법론 전문가(신인순)가 진료지침안 개정 작업에 참여하였다.

1) 핵심적 임상질문 도출

진료지침에 포함되어야 하는 핵심적인 임상질문을 도출하기 위하여 PICO의 원칙하에 조사표를 설계하였다. P (population)는 헬리코박터 파일로리 감염자 혹은 헬리코박터 파일로리의 임상특징에 관한 사항으로 정의되고, I (intervention)는 진단법 혹은 치료법을 포함한 중재, C (comparison)는 특정 중재법과 비교가 되는 비교군, O (outcome)는 진단의 유용성 혹은 치료 결과로 정의되며 가급적 이 네 가지 요소를 최대한 포함시키고자 하였다. 핵심 임상질문 초안을 요약한 조사표를 취합하여 구조적 토의를 이루어 우선순위를 결정하였다.

2) 진료지침의 검색

2012년 7월 1일부터 8일까지 기존 진료지침 검색을 위하여 국내외의 전자 데이터베이스 및 진료지침 검색 자료원 등을 포함한 다양한 검색 자료원을 이용하였다. MEDLINE, MEDLINE Systematic Review, MEDLINE Clinical Study, Ovid MEDLINE, EMBASE, Web of Science 및 Cochrane Library의 전자데이터 베이스를 이용하였고, 국내 검색엔진으로는 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스, 국회도서관, 한국교육학술정보원을 이용하였으며, 이외 Google Scholar, Scopus 및 진료지침 검색 자료원인 미국의 National Guideline Clearinghouse, 국제진료지침협의체인 Guidelines International Network (GIN)의 International Guideline Library, 캐나다의 Canadian Medical Association (CMA) Infobase를 검색하였다. 검색 색인단어는 헬리코박터 파일로리 관련 색인단어(“*Helicobacter pylori*” OR “*Helicobacter*” OR “*pylori*”)와 진료지침관련 색인단어(“eradication” OR “clinical protocols” OR “regimen” OR “indi-

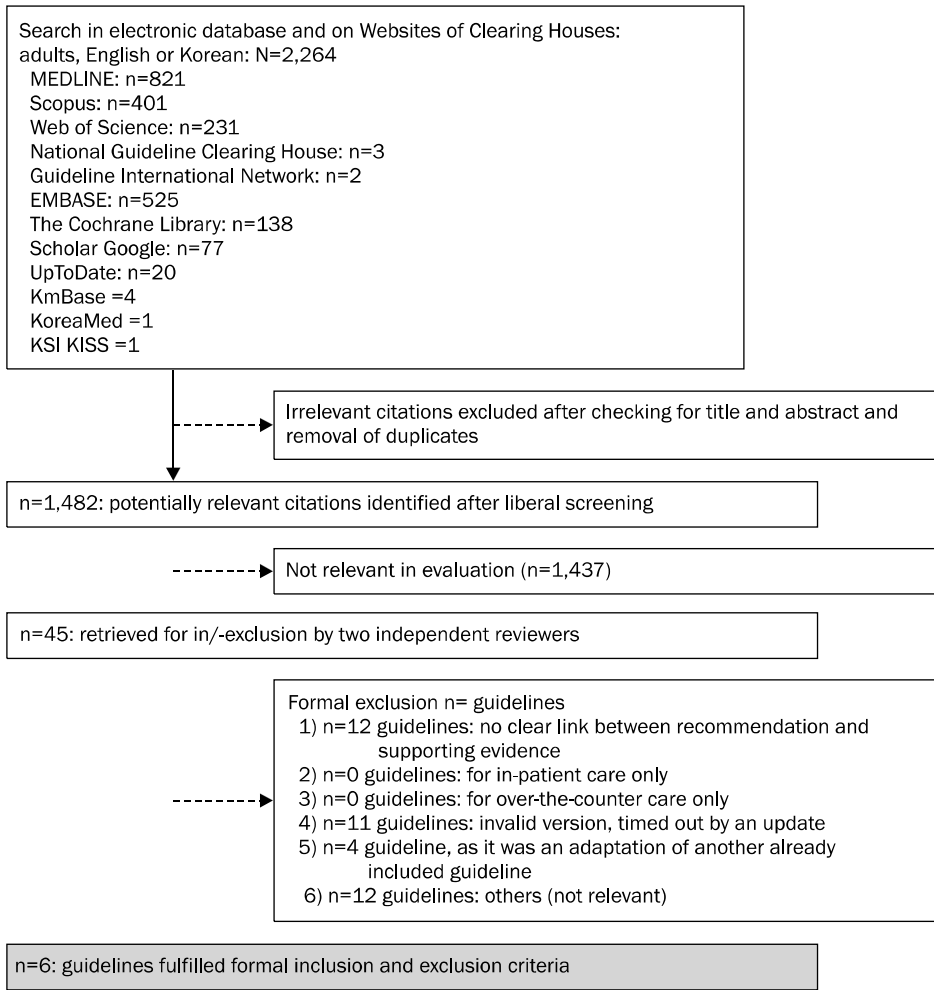


Fig. 1. Flowchart of study selection.

cation” OR “therapeutics” OR “therapy” OR “therapeutic use” OR “Therap*” OR “diagnosis” OR “guideline” OR “guidelines as topic” OR “guideline adherence” OR “practice guideline” OR “practice guideline as topic” OR “clinical guideline” OR “clinical practice guideline” OR “consensus” OR “recommendation” OR “workshop”)의 조합으로 검색하였다(Appendix 1). 진료지침 선정기준은 다음과 같다. (1) 근거 중심의 진료지침일 것, (2) 국어 혹은 영어로 쓰여진 진료지침일 것, (3) 1995년부터 2012년 7월 사이에 발표된 진료지침일 것, (4) 19세 이상의 성인을 대상으로 한 진료지침일 것, (5) 개정판이 있는 경우에는 최신판을 기준으로 할 것, (6) 외부검토가 이루어진 전문가 consensus 진료지침을 포함할 것 등이다. 제외기준은 다음과 같다. (1) 권고 및 권고를 지지하는 근거가 확실히 표기되지 않은 진료지침, (2) 입원 환자만을 대상으로 한 진료지침, (3) 개정판의 발행으로 구판이 된 진료지침, (4) 이미 수용개발의 방법으로 만들어진 진료지침, (5) 의사 처방전 없이 구입이 가능한 의약품(over-the-counter drugs)에 대한 진료지침 등이다(Fig. 1).

일차 문헌 선정은 체계적 문헌고찰의 경험이 있는 문헌정보학 전공자인 의학도서관 사서(정은애)가 위에 언급한 방법에 의해 검색을 실시하여 Endnote (Endnote X3[®]; Thomson Reuters, New York, NY, USA)와 Excel (Excel 2010[®]; Microsoft, Redmond, WA, USA)에 각각 정리하여 검색된 간에 교차검색을 통해 중복 문헌을 제외시켰다. 문헌의 제목과 초록을 보고 선정기준과 제외기준을 모두 만족하는 문헌을 선별한 후, 지침선택을 위해 두 명의 심사자가 독립적으로 문헌의 전문을 확인하여 본 수용개발에 적합한지 여부를 판단하여 일치하는 경우 선택하였고, 불일치하는 경우 두 심사자 간에 의견을 조율하였고, 의견 조율이 안 되는 경우 교신저자와 상의하여 결정하였다. 진료지침 평가를 위하여 6개의 진료지침이 선정되었다(Fig. 1).

3) 진료지침의 평가 및 선정

수용개발의 대상이 되는 진료지침의 질 평가를 위하여 국제적으로 가장 많이 사용하는 도구인 AGREE II를 이용하여 진료지침을 평가하였다. AGREE II는 6개의 영역으로 구분되고 세부적으로는 23개의 구조화된 핵심항목과 2개의 전반적

인 평가를 위한 항목으로 구성되어 있으며 각 항목은 7-리커트(Likert) 척도로 점수를 부여하게 되어 있다. 한 개의 진료지침에 대하여 2인의 평가자 간에 평가하였고, 평가자 간의 점수변이를 최소화하기 위하여 AGREE II의 이해에 대하여 진료지침 개발 전문가(신인순)가 강의와 실습을 위한 워크숍을 실시하였다. 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에서 개발한 K-AGREE 평가 개발척도에 근거하여 평가를 실시하였다.

이 평가 개발척도는 공식적 합의과정을 통해 타당성을 점검하고 실제 진료지침 평가를 통해 실용성이 검증된 도구이다.²¹ 워크숍을 통한 실습에서 1개의 진료지침을 선정하여 모든 평가자가 AGREE II로 지침을 평가하고 대한의학회 임상진료지침 전문위원회의 숙달된 위원의 평가 결과와 비교하여 평가자의 눈높이를 맞춘 후 한 개의 지침에 대하여 각각 2인의 평가자가 평가를 실시하여 3점 이상 차이가 난 항목이 5개 이상인

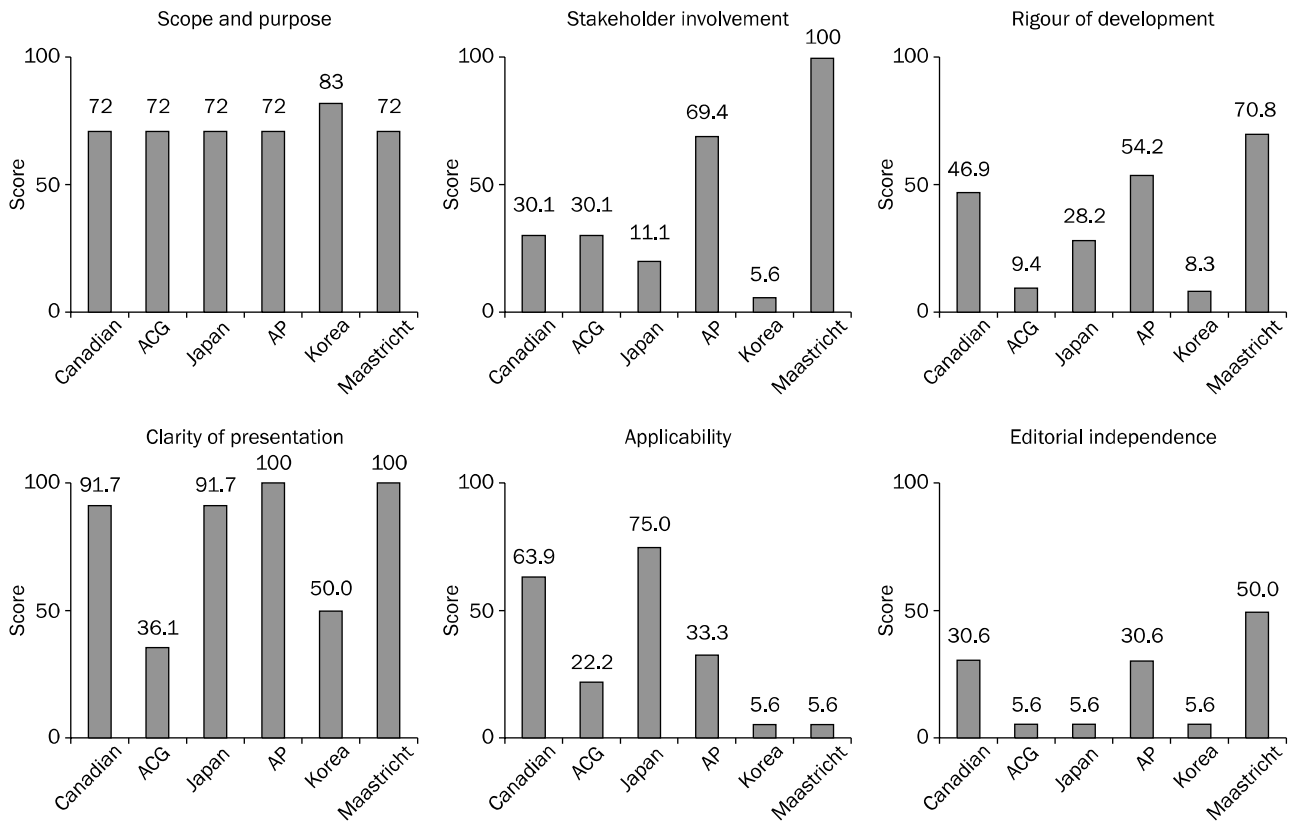


Fig. 2. Appraisal results of candidate guidelines by the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II process (AGREE II). Selected guidelines number: 1, Canadian; 2, American College of Gastroenterology (ACG); 3, Japan; 4, Asian-Pacific (AP); 5, Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research; 6, Maastricht.

Table 1. Data Extraction Form/Evidence Inventory Form for First Line *Helicobacter pylori* Eradication

Item	Guideline/country/synopsis of recommendations	Supporting evidence						
		SR/MA	NR	RCT	NRCS	CS	G	Other
First line <i>Helicobacter pylori</i> eradication	G1 (Korean) Triple therapy for 1 to 2 weeks	0	0	2	1	0	0	0
	G4 (Asian-Pacific) Triple therapy for 1 week, bismuth based quadruple as alternative	2	0	1	0	0	0	0
	G6 (Japan) Triple therapy for 1 week, 10 days sequential therapy	1	0	6	7	0	4	0
	G8 (Canada) Quadruple therapy for 10 to 14 days	4	2	1	4	0	1	0
	G9 (Maastricht) Triple therapy for 1 to 2 weeks, bismuth based quadruple as alternative	0	1	0	0	0	1	0
	G10 (American College of Gastroenterology) Triple or quadruple therapy for 2 weeks	2	2	5	3	0	0	0

CS, case series study; G, guideline; SR/MA, systemic review/meta-analysis; NR, nonsystematic, narrative review; NRCS, non-randomized comparative study; RCT, randomized controlled trial.

경우 재평가를 실시하였다. 영역별 표준화 점수를 산출하고 분포도를 작성하여 각 영역의 점수를 비교하여 6개의 지침을 선정하였다(Fig. 2). 개발의 엄격성을 가장 중요한 선정기준으로 고려하였고 최소 50점 이상인 경우를 채택하고자 하였다. 캐나다 헬리코박터 진료지침, 미국대학연맹 헬리코박터 진료지침 및 2009년 국내 지침 개정안은 개발의 엄격성에서 50점 이하였으나 각 국가의 대표성을 갖는 진료지침으로 판단하여 이번 수용개발에 포함시켰다.

4) 권고안 도출 방법

진료지침을 최종 선택한 후 임상질문(PICO)에 따른 소제목별로 권고를 발췌하기 위하여 자료 추출용 권고안 매트릭스를 작성하였다(Tables 1, 2). 개개의 진료지침마다 권고안을 작성한 문헌평가와 권고등급이 달라 직접적으로 적용하기 어려워 참고사항으로만 이용하였고, 핵심질문에 적합한 권고안을 최종 선택지침에서 발췌하여 공통된 내용과 해당 참고문헌을 취합하여 매트릭스를 만든 후 하나의 단일 권고안으로 작성하였다.

5) 문헌평가와 권고등급의 결정

근거수준의 등급체계는 세 가지로 이루어졌으며, 연구의 설계방법, 연구의 질, 일관성 등을 포함한 총체적인 근거의 질 평가를 실시하였다(Table 3). 높은 등급(A)은 무작위 연구나 메타분석에 의해 근거가 입증되어 후속연구에서 효과의 추정치에 대한 신뢰성이 거의 변하지 않을 경우, 중등도 등급(B)

은 잘 고안된 통제연구나 비무작위 연구(well-designed controlled or uncontrolled nonrandomized studies)로 후속연구가 효과의 추정치에 대한 신뢰성에 중요한 영향을 줄 수 있고 내용이 변경될 수도 있는 경우, 낮은 등급(C)은 효과의 추정치가 불확실한 경우로 비무작위 연구, 증례보고, 전문가 의견, 진료지침(guidelines), 전문가 합의(consensus), 임상경험에 근거한 진료지침 개발자의 권고안 등이 포함된다.^{22,23}

권고등급은 크게 두 가지로 나누었는데, 강한 권고(1, strong recommendation)와 약한 권고(2, weak recommendation)으로 나누었다. 강한 권고는 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크고, 권고대로 했을 때 대부분 효과가 있으며, 앞으로의 연구 결과에 따라 크게 달라질 것 같지 않은 경우로 정의하였고, 약한 권고는 좋은 결과가 나쁜 효과보다 조금 더 클 가능성이 있고, 권고대로 했을 때 일부 상황에서만 효과가 있으며, 앞으로의 연구결과에 따라서 달라질 수 있는 경우로 정의하였다.

6) 권고안 채택을 위한 합의방법 및 초안 작성

최종 핵심 권고안을 채택하기 위하여 주 사용자 집단을 두루 포함하는 대표성과 전문성을 갖춘 패널을 구성하여 델파이 기법을 적용하였다. 진료지침 운영위원회 위원과 대한상부위 장관·헬리코박터학회 전·현직 임원과 위원, 대한소화기학회, 대한임상미생물학회 및 대한병리학회 위원을 포함하여 패널을 선정하였다.

Table 2. Retrieval of Statements in Adaptation Process

Guideline	Number of key recommendations	Year of publication	Strong recommendation	Weak recommendation	Not applicable
Canadian Helicobacter Study Group consensus	7	2004	3	1	3
American College Gastroenterology	18	2007	14	3	1
Japan; updated	15	2009	7	2	6
2nd Asian-Pacific consensus	15	2009	14	1	0
Korean guidelines for <i>Helicobacter pylori</i>	12	2009	9	1	2
Maastricht IV	18	2012	14	3	1

Table 3. Level of Evidence and Grade of Recommendation

Item	Definition
Level of evidence	
A. High-quality evidence	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Consistent evidence from the randomized controlled trial (RCTs) without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.
B. Moderate-quality evidence	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies.
C. Low-quality evidence	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from RCTs with serious flaws, or indirect evidence, or expert's consensus.
Strength of recommendation	
1. Strong recommendation	Recommendation can apply to most patients in most circumstances.
2. Weak recommendation	The best action may differ depending on circumstances or patient or society values. Other alternatives may be equally reasonable.

권고문안과 이와 관련된 근거가 포함된 초안을 투표가 시작되기 1주일 전에 전자우편으로 보내 패널들이 내용을 숙지하도록 하였다. 총 31명 중 소화기 전문의 28명, 대한병리학회 전문의 3인이 참여하였다. 1차 초안은 헬리코박터 파일로리의 진단과 치료의 적응 대상에 관한 지침 12개, 진단 4개, 치료 5개로 총 21개의 지침으로 구성하였다. 개발위원회 의원이 문헌 근거를 설명한 후 각 지침의 권고등급을 발표하였으며, 각 지침에 관하여 키패드를 이용하여 익명성을 유지한 상태로 투표를 실시하였다. 초안 지침에 대한 합의 정도를 5-리커트 척도를 이용하여 질문하였고 다음과 같았다; 1. 전적으로 동의함, 2. 대체로 동의함, 3. 일부 동의함, 4. 대체로 동의하지 않음, 5. 전적으로 동의하지 않음, 6. 잘 모르겠음. 1번과 2번에 찬성한 패널의 숫자가 전체 참석 인원의 2/3 (67%) 이상인 경우 초안에 대한 합의로 간주하였다. 초안 21개의 권고문 중 14개가 채택되었고, 위암 관련 적응증을 포함하여 치료의 적응증 5개가 기각되었으며, 2차 및 3차 제균치료에 관한 권고안이 각각 1개씩 부결되었다.

진료지침 개발위원회는 1차 델파이 미팅에서 기각된 7개의 권고안을 수정하여 전자우편을 통하여 2차 델파이 미팅을 진행하였다. 새로 개정된 권고안에 대한 동의 정도를 질문하여 27명이 응답하였고, 같은 선정 기준을 적용하여 7개의 수정안 중 6개가 가결되고 1개가 부결되어 20개의 권고안이 선정되었으며, 진료지침 개발위원회에서 검토 결과 1개의 권고안을 추가로 부결하여 최종적으로 19개의 최종 권고안을 채택하였다.

7) 내·외부 검토방법

감수위원회는 6명의 위원으로 구성되었는데, 이용찬, 김상균, 정혜경 위원이 진료지침 초고를 편집 및 일차 교정한 후 방법론 전문가인 신인순 위원이 AGREE II의 기준에 근거한 초안 평가를 실시하여 미비한 부분을 수정한 후 재평가하였다. 검증 차원에서 동료평가(peer review)를 2명의 전문가(장영운, 김나영)가 실시하였는데, 근거수준이나 권고등급에 대한 검토, 권고안 및 초안에 대한 검토를 통해 진료지침의 균형성과 완결성을 높이고자 하였다.

외부 검토를 위하여 2012년 12월 1일 일반 개원의, 소화기 내과 전문의, 외과의 및 가정의가 참여하는 제21차 대한상부위장관·헬리코박터학회 추계학술대회에서 진료지침 개정안을 발표한 후 공개적으로 의견을 들었다.

3. 임상 진료지침 개발의 문제점과 향후 일정

1) 임상 진료지침 개발의 문제점

근거연구가 많지 않은 국내 여건상 객관적이고 과학적인 방법으로 진료지침을 개발하는 것은 어려움이 있어 기존의 전문가 의견에 기반한 진료지침과 차별성이 없어질 가능성이 있

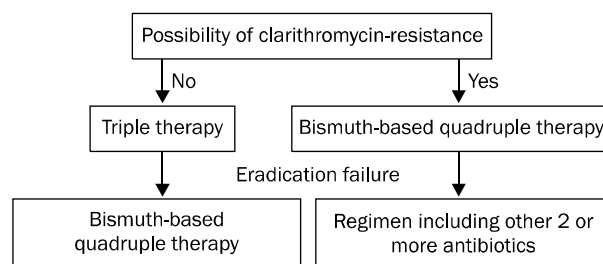


Fig. 3. Algorithm of *Helicobacter pylori* eradication. Triple therapy, proton pump inhibitor (PPI) standard dose two times a day (bid), amoxicillin 1 g bid, clarithromycin 500 mg bid for 7-14 days; Bismuth-based quadruple therapy, PPI standard dose bid, metronidazole 500 mg three times a day (tid), bismuth 120 mg four times a day (qid), tetracycline 500 mg qid for 7-14 days; Regimen including other 2 or more antibiotics, combination with other 2 or more antibiotics except metronidazole and tetracycline which were used in first-line therapy.

고, 의료 제도와 문화가 다른 나라의 진료지침을 국내에서 그대로 수용하기에는 역학, 임상양상 및 의료제도 등의 차이가 커서 현실적이지 않다. 국내의 이러한 제한점을 감안하여 시도한 이번 수용개발 방법은 이제 시작 단계로서 국내뿐 아니라 국외에서도 비슷한 상황이다. 그러므로 국내 실정에 적합한 한국형 진료지침 개발 방법론을 정착하기 위한 재원 투자와 정책 지원이 필요하다. 또한 임상 진료지침이 보건의료 전문가에게는 의료의 질 향상에 도움을 주고 환자에게 최선의 표준화되고 일관된 치료 방침을 제시하고자 개발되었으나, 질 평가의 기준이나 사회보험의 급여 혹은 심사 기준을 위한 기초자료로 사용되는 등 정책적 목적으로 활용되는 경우 문제가 발생할 소지가 있다. 오래 전부터 그 효용성이 인정되어 사용되어 온 치료의 경우, 잘 고안된 전향적 무작위 연구결과가 부족한 경우가 종종 있으나, 이는 효용성이 낮다기보다는 이미 효과가 입증되어 별도의 연구를 진행하지 않는 경우가 대부분으로, 오히려 최근에 개발된 신약의 경우 현재의 과학적인 근거창출 기준에 부합되어 지침에서 좋은 권고를 받게 되는 경우가 발생한다. 그러므로 정책 목적으로 활용되는 경우, 전문가 의견을 반영하여 의료의 질 향상과 의료 서비스의 효율성 개선의 양 측면의 균형을 유지하는 것이 중요하다.

2) 진료지침 갱신의 원칙과 방법

이번 진료지침의 보급 및 확산을 위하여 지침안을 대한소화기학회지에 게재하며, 대한상부위장관·헬리코박터학회 홈페이지 및 트위터, 페이스북 등의 소셜 네트워크를 통하여 보급 및 확산하고자 한다. 또한 대한의학회에서 구축한 임상 진료지침 정보센터 웹사이트에 등록하여 온라인 홍보에도 주력하고자 한다. 주관학회인 대한상부위장관·헬리코박터학회에서는 개정된 진료지침을 원본과 함께 소책자 등의 다양한 형태로 제작하여 배포하고 향후 다양한 소화기 관련 학술대회,

세미나 및 워크숍을 통해 적극적인 홍보를 지속할 예정이다.

진료지침은 현재 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로 향후 새로운 검사방법이나 약제, 치료법 등이 개발되고 연구 결과가 축적되어 우리 나라 국민 건강증진에 필요하다고 판단 되면 지속적으로 3-5년마다 개정을 시행할 예정이다.

3) 편집의 독립성

이번 지침은 2012년 2월 근거창출임상연구 국가사업단 임상 진료지침 개발사업으로 선정되어 외부 재정 지원을 받았으나 재정 지원자가 지침을 개발하는 과정에 전혀 영향을 주지 않았다. 또한 진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해관계나 잠재적인 이해 상충 문제가 없었다.

헬리코박터 파일로리 감염의 임상진료지침 권고안

1. 소화성 궤양 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 필요한가?

지침 1. 헬리코박터 파일로리에 감염된 소화성 궤양 환자에서 제균 치료가 필요하다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(100%), 대체로 동의함(0%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

최근에 소화성 궤양의 원인이 되는 헬리코박터 파일로리 감염률이 감소하여 소화성 궤양의 유병률이 감소하였을 것으로 기대하였으나, 인구의 고령화와 아스피린을 포함하는 비스테로이드성 소염제 사용의 증가로 인하여 실제 질환의 발생빈도는 감소하지 않았다.^{2,24}

헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위십이지장궤양 치료에 도움을 주며 재발 방지에 효과가 있다. 여러 연구에 의하면 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 헬리코박터 파일로리 양성 위십이지장궤양의 재발 방지와 출혈 등의 합병증 발생을 감소시켰다.²⁵⁻³⁰ 헬리코박터 파일로리를 치료하지 않은 경우 십이지장궤양의 재발률은 60-100%로 높다가 헬리코박터 파일로리가 치료된 경우에는 재발률이 5% 이내로 감소한다. 21개의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 연구에서 12개월 동안 제균 실패군에서 궤양 재발률은 위궤양에서 39.1%, 십이지장궤양은 42.5%였다.²⁶ 위십이지장궤양은 치료 후 재발 경향이 있으므로 치유된 궤양이 있는 경우에도 헬리코박터 파일로리 양성인 경우 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요하다. 특히 출혈 궤양의 경우 헬리코박터 파일로리를 치료하면 재출혈을 예방할 수 있다.

2. 변연부 B세포 림프종에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요한가?

지침 2. 변연부 B 세포 림프종(MALT type)에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요하다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(78.6%), 대체로 동의함(17.9%), 일부 동의함(3.6%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

위에서 발생하는 변연부 B세포 림프종(MALT type)의 60-90%는 헬리코박터 파일로리 감염과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 변연부 B세포 림프종 환자의 60-80%에 이르기까지 림프종의 완화 및 내시경, 조직학적 호전을 유도한다.³¹⁻³³ 따라서 악성세포가 위점막과 점막하층에 국한되어 있는 변연부 B세포 림프종의 치료로 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 일차 치료로 선택되어야 한다. 변연부 B세포 림프종은 발생 빈도가 높은 질환이 아니기 때문에 대규모의 연구가 진행되기는 어려워 증거수준이 높은 연구가 현재까지 부족하지만 국외의 여러 진료지침에서 헬리코박터 파일로리 제균이 일차 치료로 권고되고 있다. 90명의 환자를 대상으로 한 국내 연구에서는 헬리코박터 파일로리 제균 치료로 94.4%에서 완전 관해가 이루어져 제균 치료가 가장 중요한 일차 치료임을 입증하였다.³⁴ 제균 치료가 일차 치료임은 분명하나 점막하층 이상 침범이 있는 경우에는 헬리코박터 파일로리 제균만으로 완전히 소실되지 않을 수 있다. 따라서 제균 치료의 효과를 예측할 수 있는 인자가 중요한데 여러 연구에서 헬리코박터 파일로리 감염 유무, 침윤 깊이와 API2-MALT1 유전자변이 등이 제균 치료 후 관해율과 연관이 있는 것으로 보고되었고, 일부 연구에서는 헬리코박터 파일로리 음성인 경우에도 제균 치료로 완전 관해가 일어날 수 있다고 보고하였다.^{35,36} 헬리코박터 파일로리 제균 요법에 반응하지 않는 경우의 치료는 정립되어 있지 않으며, 절제 수술, 항암화학요법, 방사선치료 등을 단독 혹은 병용하여 적용해 볼 수 있다.³⁷⁻³⁹

3. 조기 위암에서 내시경 절제 후 제균 치료가 필요한가?

지침 3. 헬리코박터 파일로리에 감염되어 있는 조기 위암 환자에서는 내시경 절제술 후 제균치료가 필요하다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(35.7%), 대체로 동의함(46.4%), 일부 동의함(14.3%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

헬리코박터 파일로리 감염으로 인한 만성 위염은 위암 발생에 중요한 역할을 한다. 헬리코박터파일로리 감염군은 비감염군에 비해 위암 발생의 위험도가 3배 이상 증가하고, 조기 위암에서 내시경 절제술 이후 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행하면 이시성 병변(metachronous gastric cancer)의 발생을 감소시킨다.⁴⁰⁻⁴² 544명의 조기 위암을 대상으로 한 다기관 연구에서는 헬리코박터 파일로리 제균군에서 비제균군보다 의미있게 이시성 병변의 발생률이 감소하였으나, 조기 위암에 대해 내시경 절제술을 받은 268명의 환자를 대상으로 한 다른 후향 연구에서는 제균군과 비제균군 사이에 유의한 이시성 병변 발생 차이는 없었다는 상반된 결과도 보였다.^{43,44} 이에 국외의 여러 진료지침에서는 조기 위암의 내시경 절제술 후 제균 치료를 권고하고 있으며, 국내의 높은 위암 발생률을 감안할 때 조기 위암의 내시경 절제술 후 위암 재발 방지를 위해 헬리코박터 파일로리 제균이 필요할 것으로 판단한다. 내시경 절제술이 아닌 외과 절제술을 시행한 경우 헬리코박터 파일로리 제균 치료 후 이시성 병변 발생에 대한 연구결과가 부족하여, 수술 절제를 받은 경우 헬리코박터 파일로리 제균의 필요성에 대해서는 향후 추가 연구가 필요하다.

4. 위축성 위염/장상피 화생 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암 예방에 도움이 되는가?

지침 4. 위축성 위염/장상피 화생 환자의 일부에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암 예방에 도움이 된다.

- **근거수준 및 권고등급:** Grade 2C, 근거수준 낮음, 권고등급 낮음
- **전문가 의견:** 전적으로 동의함(14.8%), 대체로 동의함(70.4%), 일부 동의함(11.1%), 대체로 동의하지 않음(3.7%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

장형 위암(intestinal type gastric cancer)은 만성 위염, 만성 위축성 위염, 장상피 화생(intestinal metaplasia), 이형성(dysplasia)의 순차적인 과정을 통해 발생한다고 알려져 있다.⁴⁵ 헬리코박터 파일로리 감염은 만성 위염을 유발하는 가장 중요한 위험 요소이고, 모든 위암의 71-95%에서 중요 원인으로 보고되고 있다.⁴⁶ 헬리코박터 파일로리 양성인 위축성 위염의 경우, 위암 발생률은 헬리코박터 파일로리 양성이나 위축성 위염이 없는 경우에 비해 4.9배, 헬리코박터 파일로리 음성이고 위축성 위염이 없는 경우에 비해 14.5배 증가하는 것으로 알려져 있다.^{47,48} 헬리코박터 파일로리 양성인 장상피 화생의 경우에도 헬리코박터 파일로리 양성인 장상피 화생이 없는 경우에 비해 위암 발생률이 6.4배 증가하고, 국내 연구에서도 10.9배 증가하는 것으로 보고되어, 위축성 위염과 장상피 화생은 위암 발생의 중요한 전암 병변으로 간주된다.^{16,47}

우리 나라에서 위축성 위염과 장상피 화생은 흔히 관찰되어, 16세 이상에서의 전정부 위축성 위염 유병률은 42.5%, 체부에서 20.1%, 장상피 화생은 전정부에서 28.6%, 체부에서 21.2%이었다.^{49,50} 다른 연구에서는 연령을 보정한 위축성 위염 유병률은 남성 42.7%, 여성 38%이었으며, 장상피 화생은 남성 42.5%, 여성 32.7%로, 두 연구 모두 연령이 증가하면서 유병률이 증가하였다.⁵⁰ 따라서 우리나라와 같이 헬리코박터 파일로리 감염, 위축성 위염, 장상피 화생의 유병률이 높은 국가에서 제균 치료는 위암을 예방하는 중요한 의미를 갖는다. 헬리코박터 파일로리에 감염된 위축성 위염은 제균 치료 후에 위점막의 위축도가 호전되었고 장상피 화생으로의 진행을 예방할 수 있었으며, 무작위 대조군 연구에서 위암 발생을 예방할 수 있었다는 연구결과를 바탕으로 일본에서의 헬리코박터 파일로리 진료지침과 Maastricht 지침에서 제균 치료를 권고하였다.^{39,43,51-53} 장상피 화생은 제균 치료 후에 조직학적으로 호전되지 않았다는 연구가 대부분으로, 위암 발생 과정 중 'point of no return' 시점을 지난 것으로 간주한다.⁵⁴⁻⁵⁶ 따라서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암을 예방할 수 있는 효과적인 방법이나, 이미 장상피 화생이 진행된 전암 병변이 있는 경우에는 위암 예방 효과가 적다. 중국에서 진행되었던 무작위 전향 연구에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 장상피 화생이 진행되지 않은 경우 위암 예방 효과가 있었으나, 장상피 화생이 진행된 전암 병변이 포함된 군에서는 위암 예방 효과가 없었다.⁵⁷⁻⁶⁰ 그러나 내시경으로 위축성 위염 환자에서 동반된 초기 장상피 화생의 유무를 관찰하기 쉽지 않기 때문에, 위축성 위염과 장상피 화생을 각각 구분하여 진행한 연구들에서 선택 편향(selection bias)이 개입되었을 가능성이 있다. 향후 장상피 화생 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암을 예방할 수 있는가에 대해 잘 고안된 대규모 전향 연구가 필요하다. 위축성 위염 환자에서의 긍정적인 연구결과를 고려할 때, 헬리코박터 파일로리를 제균함으로써 위축성 위염과 장상피 화생 환자의 일부에서 염증을 호전시키고 위암 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 기대한다.

5. 위암의 가족력이 있는 경우 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위암 예방에 도움이 되는가?

지침 5. 위암의 가족력이 있는 경우 헬리코박터 파일로리에 감염된 가족에서 제균 치료가 위암 예방에 도움이 될 수 있다.

- **근거수준 및 권고등급:** Grade 2B, 근거수준 중간, 권고등급 낮음
- **전문가 의견:** 전적으로 동의함(17.2%), 대체로 동의함(58.6%), 일부 동의함(17.2%), 대체로 동의하지 않음(3.5%), 전적으로 동의하지 않음(3.5%), 잘 모르겠음(0%)

위암 환자의 약 10-15%에서 가족력이 있고, 위암 환자의 직계 가족은 식습관, 흡연, 헬리코박터 감염 등 비슷한 생활 환경을 공유하여 정상 대조군에 비해 2-3배 더 높은 위암 발생률을 나타내었다.⁶¹⁻⁶³ 위암 환자의 직계 가족력과 헬리코박터 파일로리 감염이 동시에 있는 경우에는 상승 효과가 있어 대조군에 비해 5-8배 더 높은 위암 발생률을 보고하였다.^{64,65} 이러한 연구결과에 기반하여 Maastricht 지침에서는 위암 환자의 직계 가족 중 헬리코박터 파일로리에 감염된 경우 제균 치료를 권고하였다.⁵³ 그러나 현재까지 제균 치료 후에 위암 발생이 감소하였다는 연구결과는 없어, 향후 더 많은 연구를 통해 그 증거를 확보하는 노력이 필요할 것으로 보인다.

6. 검사되지 않은 기능성 소화불량증에서 조기 접근 방법으로 헬리코박터 파일로리 검사 후 제균 치료가 내시경검사보다 효과적인가?

지침 6. 소화불량증에서는 헬리코박터 파일로리 검사 후 제균 치료보다 내시경검사를 권장한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1C, 근거수준 낮음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(51.7%), 대체로 동의함(34.5%), 일부 동의함(6.9%), 대체로 동의하지 않음(3.5%), 전적으로 동의하지 않음(3.5%), 잘 모르겠음(0%)

서구에서는 소화불량증으로 처음 의사를 방문하는 경우 (uninvestigated dyspepsia), 나이가 젊고 경고 증상이 없는 소화불량증에 대한 조기 접근 방법으로 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 확인하여 양성이면 비교적 안전하면서도 의료 비용을 감소시킬 수 있는 방법인 제균 치료를 먼저 하는 방법 (test-and-treat strategy)을 권장하고 있다.^{20,66-70} 이에 대한 메타분석에서는 소화불량증 환자에서 초기 접근 방법으로 헬리코박터 파일로리 검사 후 제균하는 것은 우선적으로 내시경검사를 하는 것보다 증상 개선에는 큰 차이가 없으면서 비용 대비 효과가 우수하다는 결과를 보였다.⁷¹ 그러나 한국, 중국 및 일본을 포함한 아시아 지역에서는 위암의 유병률이 0.9-3.4%로 매우 높고 발병 연령이 낮아 소화불량증 환자에서 우선적으로 헬리코박터 파일로리 검사 후 치료하는 접근 방법보다는 내시경검사를 먼저 시행하는 것을 권장한다. 특히 우리나라는 내시경 비용이 적게 들므로 소화불량증에 대하여 내시경검사를 우선적으로 권장할 수 있다.⁷²⁻⁷⁴ 소화불량증으로 내원한 환자에서 초기 접근 방법으로 내시경을 몇 세 이상에서 시행하여야 하는가에 대한 기준은 나라마다 다른데, 이는 지역이나 인종 등 역학적인 특성에 따라 위암 발생률이 다르기 때문이다.^{72,75,76} 국내에서 경고증상이 없는 소화불량증 환자에서 몇

세 이상에서 내시경검사를 우선적으로 시행하여야 하는지에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

7. 헬리코박터 파일로리 양성인 기능성 소화불량증 환자의 제균 치료는 장기적인 증상 개선에 도움이 되는가?

지침 7. 기능성 소화불량증 환자의 일부에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 장기적 증상 개선에 도움이 된다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 2A, 근거수준 높음, 권고등급 낮음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(18.5%), 대체로 동의함(55.6%), 일부 동의함(22.2%), 대체로 동의하지 않음(3.7%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

기능성 소화불량증에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 관하여 임상 효과와 비용 효과 측면에서 다양한 결과가 보고되었다. 국외 연구에서는 기능성 소화불량증에서 제균 치료를 한 군이 위약군에 비하여 증상 개선의 효과를 보인다고 하였고, 장기간의 증상 개선을 위해서도 도움이 되었다.⁷⁷⁻⁸¹ 17건의 무작위 연구를 평가한 메타분석에서는 제균 치료를 시행한 군에서 위약군에 비해 증상 지속의 위험도가 9% 정도 감소하는 것으로 나타나, 효과가 크지 않지만 통계적으로 유의하게 제균 치료가 더 효과적이었다.⁸² 또한 최근 일차 진료기관에서 시행한 전향 연구에서도 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 기능성 소화불량증 환자의 증상 개선에 의미있는 효과를 보였다.⁸³ 아시아 지역에서는 이에 대한 연구가 많지 않으며, 대상 수가 적고 무작위 배정이 이루어지지 않아 근거가 충분치 않다.⁸⁴ 중국에서 발표된 메타분석 결과에서는 제균 치료를 시행한 군에서 3.6배의 증상 호전이 있다고 하였으나 방법론적인 제한이 있다.⁸⁵ 제균 치료의 비용은 지역마다 다르기 때문에 서로 다른 비용 효과 분석의 결과가 있을 수 밖에 없지만, 12개의 무작위 연구를 대상으로 시행된 비용 효과 분석에서 기능성 소화불량증에서의 제균 치료는 비용 대비 효과적이었다.⁸⁶ 국내의 경우 기능성 소화불량증에서 제균 치료의 효과에 대한 무작위 대조 연구결과가 보고된 바가 없으며,⁸⁷ 한 전향 연구에서는 제균 치료에 성공한 군과 실패한 군의 증상 호전에 차이가 없었으나 다른 연구에서는 제균 치료 후 의미있는 증상 개선이 있음을 보고하는 등 상반된 결과들이 제시되고 있어 향후 이에 대한 연구가 필요하다.^{88,89} 헬리코박터 파일로리 감염률이 높은 국내의 경우 모든 기능성 소화불량증 환자에게 제균 치료를 하는 것은 항생제 내성 등의 문제가 발생할 수 있으며, 비용 효과에 대한 분석 결과를 기반으로 치료의 효과와 위험성을 고려해야 한다.⁹⁰

8. 헬리코박터 파일로리 감염 환자에서 제균 치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 주는가?

지침 8. 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 미치지 않는다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 2B, 근거수준 중간, 권고등급 낮음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(26.9%), 대체로 동의함(61.5%), 일부 동의함(11.5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

헬리코박터 파일로리 감염으로 인한 위 전정부 및 체부 위염에서 위산 분비 기능이 감소될 수 있는데, 이러한 환자에서의 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위산 분비를 증가시킬 수 있어 위식도역류질환이 악화될 수 있다.^{91,92} 인구 기반 관찰 연구에서는 위식도역류질환의 유병률과 헬리코박터 파일로리 감염 간의 역의 상관성을 보였다.⁹³⁻⁹⁵ 그러나 이러한 상관성이 모든 헬리코박터 파일로리 균주와 관련이 있는 것이 아니고, CagA 양성 헬리코박터 파일로리 감염 환자들에서 위식도역류질환의 유병률이 낮으며 이로 인하여 바렛식도 혹은 선암으로의 진행이 예방된다는 이론도 있다.⁹⁶ 반면 제균 치료 후에 위식도역류질환의 임상 양상을 평가한 여러 연구에서는 의미 있는 결과를 보이지 못했다.⁹⁷⁻¹⁰⁰ 국내에서도 이에 관한 관찰 연구에서 위식도역류질환 환자군에서 낮은 헬리코박터 파일로리 감염의 유병률을 제시한 바가 있으나, 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 영향을 조사한 전향 연구에서는 내시경검사에서의 식도염의 중증도나 임상 양상에 영향이 없었다.¹⁰¹⁻¹⁰³

9. 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우 소화성 궤양 재발 방지를 위하여 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요한가?

지침 9. 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우 소화성 궤양 재발 방지를 위하여 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요하다.

- 근거수준 및 권고 등급: Grade 2C, 근거수준 낮음, 권고등급 낮음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(40.7%), 대체로 동의함(44.4%), 일부 동의함(7.4%), 대체로 동의하지 않음(7.4%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

아스피린이 소화성 궤양의 위험 인자인 것은 잘 알려져 있으며, 특히 노인, 헬리코박터 파일로리 감염이 동반된 경우 및 과거 위장관 출혈의 합병증을 동반했던 경우 그 위험성이 증가한다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ 이외에도 항응고제 또는 스테로이드를 함께

복용하거나 심각한 전신 질환이 동반된 경우에도 궤양 발생의 위험이 증가한다.¹⁰⁷ 아스피린을 장기간 복용하는 환자에서 궤양 재발을 방지하는데 있어 헬리코박터 파일로리 제균 치료와 양성자 펌프 억제제 장기 투여를 비교한 연구에서는 양 군간에 궤양 예방 효과의 차이를 보이지 않았고, 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 성공한 경우에는 장기간 아스피린을 투여 하더라도 소화성 궤양 재발에 의한 출혈 위험은 매우 낮은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁸

제균 치료 단독군과 제균 치료 후 양성자 펌프 억제제를 장기 유지한 군을 비교하였을 때는 양성자 펌프 억제제를 장기 유지한 군에서 유의하게 합병증 발생이 감소되었다.^{109,110} 그러나 과거 소화성 궤양 병력이 없거나 다른 위험 요인이 없는 경우에서의 제균 치료는 권장되지 않는다.

결론으로 소화성 궤양 및 합병증의 병력이 있는 경우에는 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 궤양 및 합병증 재발을 줄일 수 있다.

10. 장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 소화성 궤양 발생의 위험성을 감소시키는가?

지침 10. 장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료만으로는 소화성 궤양 발생의 위험을 감소시키지 못한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(37.9%), 대체로 동의함(48.3%), 일부 동의함(3.5%), 대체로 동의하지 않음(6.9%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(3.5%)

장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 경우 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 궤양 발생의 위험을 줄일 수 있다는 연구결과와 함께 그렇지 않다는 결과를 보이는 연구들이 함께 존재한다.^{108,111-117} 이 중 한 메타 연구에서는 제균 치료보다는 양성자 펌프 억제제의 사용이 궤양을 방지하는데 효과적이었다고 보고하고 있어 제균 치료가 궤양 방지에 효과가 적음을 시사하였다.¹¹⁴ 특히 이전에 소화성 궤양의 병력이 있었던 경우에는 장기간의 비스테로이드소염제 사용이 그 원인일 가능성이 높으므로 제균 치료 단독으로는 궤양의 재발을 예방하는데 부족할 수 있다.^{108,112}

11. 만성 특발성 혈소판 감소증을 가진 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 제균을 하지 않은 군이나 실패한 환자군에 비하여 혈소판 증가에 장기적인 효과가 있는가?

지침 11. 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 권장한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(32.1%), 대체로 동의함(53.6%), 일부 동의함(7.1%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(3.6%)

헬리코박터 파일로리가 만성 특발성 혈소판 감소증의 발병 기전의 하나로 알려지고, 제균 치료 후 혈소판 감소증의 부분 혹은 완전 관해가 이루어졌다고 보고된 이후 헬리코박터 파일로리와 만성 특발성 혈소판 감소증과의 상관관계가 일본과 유럽을 중심으로 활발히 연구되어 왔다.¹¹⁸⁻¹²⁰ 만성 특발성 혈소판 감소증 환자의 일부에서 헬리코박터 파일로리 Cag A 단백질과 혈소판 항원이 교차 분자 유사성을 보이는데, 이로 인한 면역 반응 결과 혈소판 감소증이 유발될 수 있다.¹²⁰ 일본의 지침에서는 혈소판 감소증 환자는 제균 치료의 대상이 될 가능성이 높은 질환군으로 분류되어 있어 좀 더 견고한 임상 근거가 나오면 절대 적응증으로 확대될 수 있다.¹²¹ 최근 보고된 체계적 문헌고찰에 근거하여 환자의 약 반수 이상에서 제균 치료 후 혈소판 증가가 성공적으로 관찰되었고, 이러한 임상경과는 기저 헬리코박터 파일로리 감염률이 높은 지역에서 더 뚜렷이 관찰되었다.¹²² 이러한 연구결과에 기반하여 Maastricht 지침에서는 만성 특발성 혈소판 감소증에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 강력히 권고하였다.⁵³

철결핍성 빈혈의 경우, 국내 연구를 포함하여 2개의 메타분석에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 유의하게 혈색소 상승을 가져왔다는 보고가 있으나, 대부분의 연구가 소아와 청소년을 포함한 연구에 기반하여 분석된 자료이다.¹²³⁻¹²⁵ 이에 일본과 Maastricht 지침에서는 제균 치료할 것을 권장하였다.^{53,122} 그러나 최근 미국의 대규모 코호트 연구결과와 제균 효과에 대한 전향 연구에서 소아와 성인이 포함된 코호트에서는 제균 이후에도 빈혈의 호전이 없어 향후 성인을 대상으로 한 연구가 더 필요하다.^{126,127}

12. 헬리코박터 파일로리 감염을 진단하기 위하여 추천되는 진단의 비침습적 검사 방법은 무엇인가?

지침 12. 헬리코박터 파일로리 진단의 비침습적 검사방법으로 요소호기검사, 대변항원검사와 혈청 검사 등이 있으며, 요소호기검사와 대변항원검사의 경우 검사 직전 2주간 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제를 중단하여야 한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(53.3%), 대체로 동의함

(40.0%), 일부 동의함(3.3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(3.3%)

헬리코박터 파일로리 진단의 비침습적 검사방법에는 요소호기검사, 대변항원검사 및 혈청 검사 등이 있으며 내시경을 이용하지 않으므로 환자의 불편이 많이 감소되고 비용이 적게 드는 장점이 있다.

요소호기검사는 국내외 연구 대부분에서 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 보이며 시행하기가 용이해서 헬리코박터 파일로리 감염의 진단에 널리 사용된다.¹²⁸ 그러나 항생제나 양성자 펌프 억제제를 사용 중이거나, 이를 중단한 직후에 시행된 요소호기검사는 정확도에 영향을 받게 되어 30% 이상의 위음성을 보일 수 있다.¹²⁹⁻¹³¹ 따라서 항생제나 양성자 펌프 억제제를 최소한 검사 시행 2주 전에 중단하도록 추천한다.

대변항원검사는 다클론 항체를 이용하는 검사법이 흔하게 사용되고 있으나, 최근 단클론 항체를 이용한 방법도 이용되고 있다. 다클론 항체법의 민감도와 특이도는 국내 연구에서는 각각 87.1-93.1%와 94.6-100%로, 국외 체계적 문헌고찰에서는 91%와 93%로 보고하고 있다.¹³²⁻¹³⁴ 단클론 항체법의 한 메타분석에서의 민감도와 특이도는 94% 및 97%로, 다클론 항체법에 비해 높았다.¹³⁵ 대변항원검사는 역시 요소호기검사처럼 양성자 펌프 억제제나 항생제 사용 후에 일부에서 위음성이 관찰되는 단점이 있다.¹³⁶

혈청 검사는 비침습적이고 가격이 비교적 저렴하며 빠르고 쉽게 검사할 수 있다는 장점이 있으며, 이러한 검사 방법으로는 혈구 응집반응, 보체결합, 간접면역형광, ELISA법 등이 있는데 그 중에서도 ELISA를 이용한 방법이 가장 많이 사용된다. 특히 혈청 검사는 위의 국소적 점막 변화로 인하여 발생 가능한 위음성의 결과가 적은 검사 방법이지만, 제균 치료 후에 항체가 사라지거나 역가가 의미있게 감소하기 위해서는 1년 이상의 기간이 소요되기 때문에 제균 치료의 성공 여부를 바로 판정하기에는 부적당하여 제균 치료의 추적 관찰 방법보다는 감염의 선별 검사로 이용되고 있다.^{137,138} 또한 양성자 펌프 억제제나 항생제를 복용한 환자나 출혈성 궤양 환자 등 다른 검사에서 위음성의 결과를 보일 가능성이 높은 경우에는 혈청 검사가 도움이 될 수 있다.¹³⁹

13. 헬리코박터 파일로리 감염을 진단하기 위하여 추천되는 침습적 검사 방법은 무엇인가?

지침 13. 헬리코박터 파일로리 진단의 침습적 검사방법으로 급속요소분해효소검사 또는 조직검사를 추천한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(41.9%), 대체로 동의함

(51.6%), 일부 동의함(3.2%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(3.2%), 잘 모르겠음(0%)

내시경을 통한 헬리코박터 파일로리 진단 방법에는 급속요소분해효소검사(rapid urease test), 조직검사 및 배양검사 등이 사용되고 있다. 요소호기검사와 대변항원검사와 마찬가지로 침습적 검사도 검사 직전 2주간 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제를 중단하지 않는 경우 진단이 부정확할 수 있다.^{130,140}

급속요소분해효소검사는 위 생검 조직을 요소 기질에 넣어 헬리코박터 파일로리가 분비하는 요소분해효소에 의해 만들어지는 암모니아에 의해 pH가 상승하는 것을 색조 변화로 알아보는 검사로서, 민감도는 85-98%, 특이도는 89-100%로 보고되고 있다.¹⁴¹⁻¹⁴³ 이는 내시경을 시행하면서 헬리코박터 파일로리의 감염을 알아볼 수 있는 간편하며 빠르고 정확한 침습적 검사이다.

조직검사는 추가로 병리의사의 도움을 필요로 하는 단점이 있으나, 헬리코박터 파일로리 진단 외에도 점막의 염증, 위축, 그리고 장상피 화생 등과 같은 추가적 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. 조직검사는 헬리코박터 파일로리의 점막 내의 분포 및 밀도, 병리과 의사의 숙련도 및 염색법 등에 의해 진단 정확도가 좌우될 수 있다. H&E 염색법의 민감도는 69-93%, 특이도는 87-90%으로 보고되고 있으며, Giemsa 등의 특수 염색법을 병행하는 경우 특이도를 90-100%까지 진단율을 높일 수 있어, 가능하다면 Giemsa 염색법 혹은 Warthin-Starry 은 염색법 등의 특수 염색법을 병용하는 것을 추천한다.¹⁴⁴⁻¹⁴⁹

헬리코박터 파일로리 제균 치료에 실패한 경우에는 균 배양을 통해 항생제 내성 검사를 시행하여 이차 제균 요법 혹은 삼차 제균 요법을 선정할 수 있다. 그러나 검사 방법이 복잡하고 오래 걸리므로 헬리코박터 파일로리 감염의 일차 진단 목적으로 배양검사를 임상에서 이용하기에는 어려운 점이 있다.

14. 헬리코박터 파일로리 진단의 침습적 검사를 위해 조직을 채취하는 장소로 권장되는 곳은 어디인가?

지침 14. 헬리코박터 파일로리 진단의 침습적 검사를 위해서는 전정부 및 체부에서 각각 조직을 채취하는 것이 바람직하나, 한 곳에서만 시행하는 경우 위축성 위염 및 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하는 것을 권장한다.

- **근거수준 및 권고등급:** Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음
- **전문가 의견:** 전적으로 동의함(40.0%), 대체로 동의함(56.7%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(3.3%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

헬리코박터 파일로리 균이 위 점막에 균일하게 분포하고

있지 않은 경우가 있어 위 생검 조직을 이용한 헬리코박터 파일로리 진단은 생검 위치 및 조직의 개수에 따라 위음성의 가능성이 있다.^{150,151} 특히, 위축성 위염 및 장상피 화생은 헬리코박터 파일로리의 생존에 호의적인 환경이 아니므로 헬리코박터 파일로리 균이 발견되지 않을 수 있다.^{152,153} 따라서 전정부에서 2표본 이상, 체부에서 2표본 이상 조직을 채취하는 것이 바람직하다.^{150,151} 하지만, 검사시간 및 비용의 증가, 생검 부위의 출혈, 건강보험에서의 허용 문제 등으로 한 곳에서만 생검을 시행하는 경우 가능한 한 위축성 위염 및 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하는 것을 권장한다. 가령 국내와 일본의 경우 체부에서 조직검사하는 것이 위축성 위염이나 장상피 화생이 흔한 전정부에 비해 진단율이 같거나 높은 경향을 보인다.¹⁵²⁻¹⁵⁵

15. 헬리코박터 파일로리 제균 치료 이후 제균 확인 검사 및 시기로 추천되는 것은 무엇인가?

지침 15. 제균 확인 검사는 제균 치료 종료 4주(양성자 펌프 억제제는 2주) 경과 후에 시행한다. 비침습적 검사로는 요소호기검사 또는 대변항원검사를 추천하고, 침습적 검사로는 전정부와 체부에서 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사를 추천한다.

- **근거수준 및 권고등급:** Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음
- **전문가 의견:** 전적으로 동의함(22.6%), 대체로 동의함(48.4%), 일부 동의함(9.7%), 대체로 동의하지 않음(3.2%), 전적으로 동의하지 않음(9.7%), 잘 모르겠음(6.5%)

제균 치료 종료 후 적어도 4주(양성자 펌프 억제제는 2주) 경과 후에 제균 확인 검사를 시행하는 것을 추천한다.^{39,53,156,157} 제균 후 요소호기검사의 민감도와 특이도는 95% 이상이면서도 간편하고 비침습적이고, 재현성이 높아 일차적인 제균 확인 검사로서 추천한다.^{128,158-161} 대변항원검사 역시 국내 소아에서 제균 후의 민감도와 특이도가 89% 및 92%로서 유용한 검사이다. 하지만 대변항원검사 중 다클론 항체법의 일부 결과에서는 제균 후 낮은 정확성을 보이고 임상적 편리성이 떨어지므로, 성인에서는 비침습적인 방법으로 요소호기검사를 주로 이용한다.^{162,163}

기저 질환의 추적 관찰을 위해 추적 내시경검사가 필요한 경우 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사를 통해 헬리코박터 파일로리 제균 성공 여부를 확인할 수 있다. 제균 치료 후에는 박멸 여부에 상관없이 헬리코박터 파일로리 집락의 감소와 불균등 분포로 인해 전정부와 체부에서 각각 2표본 이상 조직을 채취하여 Giemsa 염색법 등의 특수 염색법을 병용하는 것을 추천한다. 급속요소분해효소검사 역시 진단율을 높이기 위해

전정부와 체부에서 각각 조직을 채취하는 것을 추천한다.¹⁶⁴

16. 헬리코박터 파일로리 제균 치료로서 일차로 선택될 수 있는 것은 무엇인가?

지침 16. 일차 제균 치료는 삼제요법으로서 양성자 펌프 억제제 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg 을 하루 2회 7일에서 14일간 투여한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(53.6%), 대체로 동의함(35.7%), 일부 동의함(10.7%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

일차적인 헬리코박터 파일로리 제균 요법으로 적합하기 위해서는 최소한 80% 이상의 제균율을 보여야 한다.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ 1998년 국내에서 처음으로 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 관한 권고안이 발표된 이후로 현재까지 일차 치료로 권고되고 있는 것은 양성자 펌프 억제제, clarithromycin 및 amoxicillin을 포함한 삼제요법이다.^{4,168-172} 과거 많이 사용되었던 metronidazole의 경우 항생제 내성이 문제가 되어 일차 치료로는 아직까지 추천되지 않으며, 사제요법에 포함되어 쓰이고 있다.¹⁷³ 1998년 권고안에서는 7일간 투여하는 것을 권고하였으며, 최근에는 제균율이 저하되는 경향을 보여 이를 향상하기 위해 14일간 투여하였을 때의 제균율과 비교하였으나, 양 군간에 차이가 없다는 결과와 14일 투여군에서 제균율이 향상되었음을 보고한 결과가 상반되어 제균 기간에 있어서는 아직 결론이 나지 않았다.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ 처음 권고안이 개발되었을 때와 비교하여 제균율이 저하되었을 가능성은 있으나, 아직은 기존의 삼제요법보다 월등한 요법이 개발되지 않은 상황으로, 향후 이를 보완할 수 있는 요법이 개발될 때까지는 기존의 삼제요법을 일차 치료로 권고한다.

17. Clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차 치료의 대안은 무엇인가?

지침 17. Clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법인 양성자 펌프 억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg 하루 4회, tetracycline 500 mg 하루 4회로 7일에서 14일간 투여한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(17.9%), 대체로 동의함(60.7%), 일부 동의함(14.3%), 대체로 동의하지 않음(3.6%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(3.6%)

국내에서 과거 clarithromycin은 내성이 거의 관찰되지 않았으나, 최근 10년 동안 내성률이 점차 증가하고 있으며, 이는 제균율 저하의 주요 원인이 되고 있다.¹⁷⁸ 이에 clarithromycin의 내성이 높은 지역에서는 기존의 삼제요법과 제균율에서 큰 차이를 보이지 않는 bismuth 포함 사제요법을 권유하고 있다.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ 국내에서도 지역에 따라 제균율의 차이를 보이는 만큼 기존의 삼제요법의 제균율이 저하된 지역의 경우 clarithromycin 내성률이 높을 가능성이 있으므로, 사제요법을 일차 요법으로 고려해 볼 수 있다.^{53,156,157,182-184}

18. 일차 치료로서 clarithromycin을 기본으로 한 삼제요법에 실패한 경우의 치료는?

지침 18. 일차 제균 치료로서 삼제요법에 실패한 경우 이차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 시행한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(51.9%), 대체로 동의함(33.3%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(3.7%), 잘 모르겠음(11.1%)

Bismuth를 기본으로 한 사제요법은 양성자 펌프 억제제 표준용량 1일 2회, metronidazole 500 mg 1일 3회, bismuth 120 mg 1일 4회, tetracycline 500 mg 1일 4회로 7일에서 14일 동안 투여함을 원칙으로 한다. 이러한 사제요법은 현재까지 발표된 여러 국내의 진료지침에서 이차 치료법으로서의 효과를 인정받고 있는 전통적인 치료법이다.^{4,53,156,157} 특히, 최근 국내에서 시행된 무작위배정 연구들은 치료의향분석에서 대체로 80% 이상의 제균 성공률과 삼제요법과 비슷한 부작용 발현율을 보고하고 있다.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ 다만, 이들 연구에서 치료 기간에 따른 제균율의 차이에 대해서는 엇갈린 보고를 하고 있어 앞으로의 연구결과를 지켜보아야 한다.

19. 일차 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우의 치료는?

지침 19. 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우의 이차 제균 치료는 일차 치료에 사용하지 않은 항생제 2개 이상을 포함하여 구성한다.

- 근거수준 및 권고등급: Grade 1C, 근거수준 낮음, 권고등급 높음
- 전문가 의견: 전적으로 동의함(37.0%), 대체로 동의함(55.6%), 일부 동의함(7.4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

제균 치료 실패의 원인에는 항생제 내성, 치료 순응도, 위강 내 헬리코박터 파일로리의 밀도, Cag A 상태와 흡연 등이 알려져 있지만, 가급적이면 이전 치료에 사용하지 않았던 약제들로 이차 치료 약제를 구성한다는 원칙은 이전 치료 약제에 대한 내성 발현 가능성이 높다는 데 근거를 두고 있다.⁵³ 실제로 일차 치료 후에 다제 내성균 발현이 증가한다는 국내 연구결과가 이를 뒷받침하고 있다.¹⁸⁸ 현재까지 발표된 여러 국외 진료지침 역시 이러한 큰 원칙의 범위 내에서 여러 가지 약제의 조합을 제시하고 있다.^{39,53,156,157} 이를 바탕으로 가능한 이차 치료 약제의 조합을 열거해 보면 순차치료, 동시치료, 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin을 포함한 삼제요법 등이 있다. 그러나 순차치료와 동시치료에 대한 연구는 주로 일차 치료에 대한 연구이기 때문에 이차 치료 방법으로 권고하는 데에는 근거에 한계가 있음을 미리 밝혀 둔다. 이러한 한계에도 불구하고 순차치료와 동시치료를 이차 치료 방법으로 권고하는 것은 제균 치료에 중요한 약제인 clarithromycin과 nitroimidazole을 동시에 일차 치료에 사용하고도 제균에 실패한 경우 이차 치료 약제선택에 어려움이 예상되기 때문이다.

1) 순차치료

순차치료는 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin으로 5일간 치료하고, 이후 5일간 양성자 펌프 억제제와 clarithromycin, nitroimidazole (metronidazole 또는 tinidazole)을 사용하는 것으로 구성되어 있다. 순차치료와 관련하여 국내에서 진행된 한 개의 후향 연구와 6개의 무작위배정 전향 연구 중 5개의 연구에서, 순차치료가 치료의향분석에서 제균율 77.8-85.9%로 clarithromycin을 포함한 삼제요법의 제균율 62.2-75.0%에 비해 더 효과적이었다.^{185,189-194} 순차치료가 삼제요법보다 높은 제균율을 나타내는 이유는 다음과 같이 설명할 수 있다. 첫째, clarithromycin 포함 삼제요법은 위강 내 세균 밀도가 낮을 때 높은 제균율을 획득하는 것으로 알려져 있다(접종효과, inoculum effect). 따라서 순차치료에서 초기 amoxicillin을 병합한 이제요법은 세균 밀도를 낮추어 이후 투여되는 양성자 펌프 억제제, clarithromycin, nitroimidazole로 구성된 삼제요법의 효과를 증가시킨다.^{195,196} 둘째, 헬리코박터 파일로리는 clarithromycin의 유출채널(efflux channel)을 만들어 항생제를 빠르게 세균 밖으로 이동시켜 항생제가 리보솜에 결합하지 못하도록 한다. 초기 이제요법은 amoxicillin이 세균의 세포벽을 약화시키고, 유출채널의 발달을 저해하기 때문에 이차적인 clarithromycin 내성을 예방할 수 있다.^{195,197}

2) 동시치료

Bismuth 비포함 삼제요법이라고도 불리는 동시치료는 clarithromycin 포함 삼제요법과 동시에 nitroimidazole을 투여하는 것이다. 순차요법의 제균율이 거의 90%에 달하지만 기존의 메타분석에 포함된 연구들이 이질적이었던 단점이 있고,

순차요법의 향상된 제균율이 순차적인 약물 투여 때문인지 metronidazole과 같은 항생제의 추가적 사용 때문인지는 불명확하다는 비판에서 동시치료가 등장했다.¹⁹⁸ 우리나라의 무작위배정 연구에 의하면 5일간의 동시치료는 치료의향분석에서 80.7%의 제균율을 나타냈으나, clarithromycin 포함 삼제요법과 비교하여 통계 차이는 없었다.¹⁹⁹ 또한, 순차치료와 동시치료를 비교한 국내 연구결과에서는 두 치료법 간에 제균율 차이는 없었다.²⁰⁰

3) 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin을 포함한 삼제요법

아시아-태평양 가이드라인에서는 일차 치료에서 metronidazole을 사용하여 제균에 실패한 경우에 clarithromycin을 기본으로 한 삼제요법의 제균율이 치료의향분석에서 75%였음을 보고한 연구를 인용하면서 이를 이차 치료로 권고하고 있다.^{156,201}

2012년에 발표된 Maastricht IV/Florence 가이드라인에서는 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우 양성자 펌프 억제제, amoxicillin, fluoroquinolon의 사용을 권고하고 있다.⁵³ 그러나 이러한 fluoroquinolon 기반의 삼제요법은, 국내의 fluoroquinolon에 대한 내성률이 급격히 상승하여 30% 이상 되고, 세균 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)가 고농도로 이동하는 현상이 뚜렷하며 전형적인 내성을 나타내는 쌍봉분포를 보이고 있어 국내에서 이차 치료 약제로의 사용이 제한적일 가능성이 높다.^{173,202,203}

이 외에 산성 환경에서도 항균작용이 있는 비정형결핵 치료에 쓰이는 rifabutin을 삼제 병합요법으로 사용해 볼 수 있다.²⁰⁴ Rifabutin 300 mg 삼제요법과 levofloxacin 삼제요법의 삼차 치료 효과를 비교한 국내의 최근 연구결과를 살펴보면, 제균율은 각각 71.4%와 57.1%로 만족할 만한 결과는 얻지 못했다.²⁰⁵ 특히 rifabutin에 의한 골수억제 부작용과 값이 비싼 점, 결핵균에 대한 내성 증가 가능성을 고려하면, 여러 번의 제균 치료에 실패한 경우에 한하여 사용해 볼 수 있을 것이다.⁴

두 번의 치료에도 불구하고 제균이 되지 않은 경우 아시아-태평양 가이드라인에서는 CYP2C19 다형성을 고려하여 약제를 선택할 것을 권고하고 있고, Maastricht IV/Florence 가이드라인에서는 항생제 내성 검사 결과를 바탕으로 약제 선택을 권고하고 있다.^{53,156} 그러나 CYP2C19 다형성 검사는 현재의 국내 진료 현장에서 적용하기 어렵고, 헬리코박터 파일로리에 대한 항생제 내성률은 보고자에 따라 매우 다양하여 해석에 주의를 요한다. 이는 헬리코박터 파일로리의 까다로운 배양 조건, 지역사회마다 상이한 항생제 사용 패턴, 군주의 지역적 차이, 한 환자에서 내성균과 감수성 균의 동시 검출, 내성을 판단하는 세균 최소억제농도의 불확실성, 항생제 감수성 검사법 간의 차이 때문이다.²⁰⁶ 현재 사용되고 있는 헬리코박터 파

일로리에 대한 항생제 감수성 검사법으로는 agar dilution법, micro-dilution법, Epsilometer 검사법 등이 있다. 오늘날 국제적으로 공인된 항생제 내성검사 기관인 Clinical and Laboratory Standards Institute에서는 agar dilution법을 권장하고 있으나, 이 방법은 극히 일부의 삼차 의료기관에서 연구 목적으로만 사용할 수 있는 국내 현실을 고려하면 실제 임상에 적용하기 어렵다.²⁰⁷ 하지만 최근에는 중합효소연쇄반응 (polymerase chain reaction)을 이용해서 헬리코박터 파일로리의 clarithromycin 내성을 비교적 간단하게 알아낼 수 있는 검사법이 상품화되어 일부 진료현장에서 사용하고 있다.²⁰⁸ 비용은 급속효소분해효소검사와 비슷하고 보험적용도 받을 수 있으며 검사 소요시간도 일주일 이내이므로 일차의료기관에서도 수탁검사를 통해 사용할 수 있다. 이러한 시도는 앞으로 맞춤형 치료를 개발하는 데 큰 역할을 할 것으로 기대하고 있으며, 이를 위해서는 맞춤형 치료에 대한 국내 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

감사의 글

이번 진료지침 개정에서 체계적 문헌고찰의 과정 중 기존의 진료지침 검색을 통해 일차 문헌 선정을 해 주신 순천향대학교 의학도서관 정은애 박사님, 동료 평가를 통해 진료지침 초안을 검토하여 주신 경희대학교 의과대학 내과학교실 장영운 교수님, 서울대학교 의과대학 내과학교실 김나영 교수님께 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

REFERENCES

1. Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.
2. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-340.
3. 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.
4. 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.
5. Niv Y. *H. pylori* recurrence after successful eradication. World J Gastroenterol 2008;14:1477-1478.
6. 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.
7. Baik SJ, Yi SY, Park HS, Park BH. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in female Vietnamese immigrants to Korea. World J Gastroenterol 2012;18:517-521.
8. Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. J Gastric Cancer 2011;11:135-140.
9. Jung KW, Park S, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. Cancer Res Treat 2012;44:11-24.
10. Park B, Choi KS, Lee YY, Jun JK, Seo HG. Trends in cancer screening rates among Korean men and women: results from the Korean National Cancer Screening Survey (KNCSS), 2004-2011. Cancer Res Treat 2012;44:113-120.
11. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-353.
12. Chang WK, Kim HY, Kim DJ, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer in the Korean population: prospective case-controlled study. J Gastroenterol 2001;36:816-822.
13. Chang WK, Kim HY, Kim DJ, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer in the Korean population: prospective case-controlled study. J Gastroenterol 2001;36:816-822.
14. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. J Epidemiol 2003;13:162-168.
15. Shin A, Shin HR, Kang D, Park SK, Kim CS, Yoo KY. A nested case-control study of the association of *Helicobacter pylori* infection with gastric adenocarcinoma in Korea. Br J Cancer 2005;92:1273-1275.
16. Kim N, Park RY, Cho SI, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. J Clin Gastroenterol 2008;42:448-454.
17. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. Ann Intern Med 2008;148:563-564.
18. Harstall C, Taenzer P, Angus DK, Moga C, Schuller T, Scott NA. Creating a multidisciplinary low back pain guideline: anatomy of a guideline adaptation process. J Eval Clin Pract 2011;17:693-704.
19. ADAPTE Framework [Internet]. The ADAPTE Collaboration; 2010 [cited 2010 Jul 13]. Available from: <http://www.adapte.org>.
20. Mahadeva S, Chia YC, Vinothini A, Mohazmi M, Goh KL. Cost-effectiveness of and satisfaction with a *Helicobacter pylori* "test and treat" strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia. Gut 2008;57:1214-1220.
21. Steering Committee for Clinical Practice Guideline. Adaptation process for developing Korean clinical practice guideline. 1st ed. Minister of Health & Welfare, Korean Academy of Medical Science: Seoul, 2011.
22. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6 Suppl):123S-131S.

23. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-1110.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1939-1947.
28. Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al; Japan *Helicobacter pylori* Eradication Study Group. Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *J Gastroenterol* 2003;38:339-347.
29. 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.
30. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003840.
31. Stolte M, Eidt S. Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *H. pylori*? *Lancet* 1993;342:568.
32. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
33. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
34. Hong SS, Jung HY, Choi KD, et al. A prospective analysis of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2006;11:569-573.
35. Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1560-1567.
36. Park HS, Kim YJ, Yang WI, Suh CO, Lee YC. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:2158-2162.
37. Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi S, Seto M. API2-MALT1 chimeric transcript is a predictive marker for the responsiveness of *H. pylori* eradication treatment in low-grade gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 120:1884-1885.
38. Liu H, Ruskon-Formestroux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
39. 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.
40. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642.
41. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;2:214-218.
42. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM, Hunt RH. *Helicobacter pylori*: new developments and treatments. *CMAJ* 1997; 156:1565-1574.
43. 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.
44. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:39-46.
45. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-6740.
46. Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-791.
47. 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.
48. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109: 138-143.
49. Kim N, Park YS, Cho SI, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008; 13:245-255.
50. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population. *J Prev Med Public Health* 2008;41:373-379.
51. van Grieken NC, Meijer GA, Kale I, et al. Quantitative assessment of gastric antrum atrophy shows restitution to normal his-

- tology after *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion* 2004; 69:27-33.
52. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6518-6520.
 53. 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.
 54. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005;50:1517-1522.
 55. Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998;3:236-240.
 56. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253-260.
 57. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54: 1536-1540.
 58. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 974-983.
 59. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1037-1042.
 60. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
 61. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66:2047-2051.
 62. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128-1133.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88:274-279.
 66. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomized trial. *Gut* 2004;53:1758-1763.
 67. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:455-460.
 68. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:1606-1612.
 69. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RF. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, *Helicobacter pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:55-68.
 70. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001961.
 71. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128: 1838-1844.
 72. Jung HK, Keum BR, Jo YJ, Jee SR, Rhee PL, Kang YW; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Diagnosis of functional dyspepsia: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:296-307.
 73. Shin MH, Oh HK, Ahn YO. Ten year trend of cancer incidence in Seoul, Korea: 1993–2002. *J Prev Med Public Health* 2008; 41:92-99.
 74. Bai Y, Li ZS, Zou DW, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102,665 patients from 1996 to 2006. *Gut* 2010;59:722-728.
 75. Schmidt N, Peitz U, Lippert H, Malfertheiner P. Missing gastric cancer in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:813-820.
 76. Moayyedi P. *Helicobacter pylori* test and treat strategy for young dyspeptic patients: new data. *Gut* 2002;50(Suppl 4):iv47-iv50.
 77. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, et al; Eradication in Dyspepsia (ERADYS) Study Group. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-2336.
 78. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-1881.
 79. Talley NJ, Vakili N, Ballard ED 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-1111.
 80. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-1874.
 81. Harvey RF, Lane JA, Nair P, et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia con-

- sultations - the Bristol *Helicobacter* Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:394-400.
82. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002096.
 83. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-1936.
 84. Gwee KA, Teng L, Wong RK, Ho KY, Sutedja DS, Yeoh KG. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:417-424.
 85. Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007;12:541-546.
 86. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000;321:659-664.
 87. Hong SJ, Sung IK, Kim JG, et al; *H. pylori* and Dyspepsia Study Group of Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Failure of a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of *H. pylori* eradication in *H. pylori*-infected patients with functional dyspepsia. *Gut Liver* 2011;5:468-471.
 88. Kim SH, Hong DY, Kang PS, et al. Community-based *Helicobacter pylori* screening and its effects on eradication in patients with dyspepsia. *Korean J Prev Med* 2000;33:285-298.
 89. Lee EJ, Gham CW, Park TW, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the improvement of the symptoms in patients with functional dyspepsia and peptic ulcer disease. *Korean J Med* 2006;71:141-148.
 90. Yoon BC. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Korean J Med* 2008;75:492-495.
 91. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-691.
 92. Feldman M, Cryer B, Sammer D, Lee E, Spechler SJ. Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999;277:G1159-G1164.
 93. Wu JC, Sung JJ, Chan FK, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:427-432.
 94. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;49:330-334.
 95. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-127.
 96. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
 97. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000;46:20-26.
 98. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-1126.
 99. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255-265.
 100. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007-1013.
 101. Kim BC, Yoon YH, Jung HS, et al. Clinical characteristics of gastroesophageal reflux diseases and association with *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:363-369.
 102. Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in *Helicobacter pylori* endemic area: A matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:267-273.
 103. 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.
 104. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-830.
 105. Pilotto A, Franceschi M, Longoa MG, et al. *Helicobacter pylori* infection and the prevention of peptic ulcer with proton pump inhibitors in elderly subjects taking low-dose aspirin. *Dig Liver Dis* 2004;36:666-670.
 106. Lanás A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
 107. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
 108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-979.

112. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
113. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51:329-335.
114. 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.
115. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805.
116. de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477-485.
117. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter eradication for lesion prevention*. *Lancet* 1998;352:1016-1021.
118. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2003;88:1087-1091.
119. Huber MR, Kumar S, Tefferi A. Treatment advances in adult immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003;82:723-737.
120. Kurtoglu E, Kayacetin E, Ugur A. *Helicobacter pylori* infection in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2004;10:2113-2115.
121. Fujioka T, Yoshiwa A, Okimoto T, Kodama M, Murakami K. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl 17):3-6.
122. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:237-246.
123. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4:135-139.
124. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-896.
125. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
126. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, et al. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006;193:537-546.
127. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis* 2009;199:652-660.
128. 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.
129. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998;129:547-550.
130. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005-1009.
131. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, et al. Masking of 13C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:117-122.
132. Choi J, Kim CH, Kim D, et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, (13)C-urea breath test, and serology. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1053-1059.
133. Kim PS, Lee JW, Pai SH, et al. Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool by enzyme immunoassay. *Yonsei Med J* 2002;43:7-13.
134. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-368.
135. 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.
136. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829.
137. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138-141.
138. Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996;91:85-88.
139. 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.
140. Adamsson I, Nord CE, Sjöstedt S, Wikström B, Seensalu R. The value of different detection methods of *Helicobacter pylori* during treatment. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:138-142.
141. Roe IH, Lee MI, Kim JT, et al. Comparison of Hp kit test and CLO test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:448-454.

142. Lim CN, Kim N, Choi WR, et al. Efficacy of PyloriTek test for *Helicobacter pylori* detection. *Korean J Gastroenterol* 1999; 33:776-785.
143. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.
144. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, Bianchi T, Monteiro C. *Helicobacter pylori* detection: a quality and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:650-655.
145. Kim NY, Kim KY, Kim JY, et al. A comparative study on the detective methods of *Helicobacter pylori*. *Korean J Med* 1994; 47:162-172.
146. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997;45:463-467.
147. Fallone CA, Loo VG, Lough J, Barkun AN. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997;2:32-35.
148. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2125-2129.
149. MacOni G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:327-331.
150. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
151. El-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:863-869.
152. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, et al. Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:469-474.
153. 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.
154. Kim NY, Ko JJ, Ko YH, et al. The detection rate of *H. pylori* and intestinal metaplasia in the antrum and in the body. *Korean J Gastrointest Endosc* 1999;19:9-17.
155. Lee MS, Roe IH, Lee MY, et al. The best endoscopic biopsy site for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2001;37:406-411.
156. 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.
157. 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.
158. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, et al. Accuracy of breath tests using low doses of 13C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55:457-462.
159. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2756-2762.
160. Steen T, Berstad K, Meling T, Berstad A. Reproducibility of the 14C urea breath test repeated after 1 week. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2103-2105.
161. Matthews GM, Cummins AG, Lawrence A, Johnson B, Campbell F, Butler RN. 13C-urea breath test: reproducibility and association with the severity of *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:270-274.
162. Yang HR, Seo JK. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) tests in children before and after eradication therapy: comparison of rapid immunochromatographic assay and HpSA ELISA. *Dig Dis Sci* 2008;53:2053-2058.
163. Kwon KT, Lee DS, Chung IK, et al. The diagnostic validity of *Helicobacter pylori* stool antigen test in the pre- and post-eradication. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:199-205.
164. Lee JY, Kim N, Song CH, et al. Usefulness of PyloriTek test for *Helicobacter pylori* detection after eradication therapy. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:170-177.
165. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
166. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996;1:138-144.
167. Huang JQ, Chiba N, Wilkinson JM, Hunt RH. Which combination therapy can eradicate > 90% *Helicobacter pylori* infection? A meta-analysis of amoxicillin, metronidazole, tetracycline and clarithromycin containing regimens. *Gastroenterology* 1997; 112:A19.
168. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002; 123:1763-1769.
169. Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Diете U, et al. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:703-712.
170. Zanten SJ, Bradette M, Farley A, et al. The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:289-295.
171. Wong BC, Chang FY, Abid S, et al. Triple therapy with clarithromycin, omeprazole, and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients in Asia and Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1529-1535.
172. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER Study. *Gut* 2007;56:475-479.
173. 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.

174. 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.
175. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-609.
176. 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.
177. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. *Helicobacter* 2006;11:562-568.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-567.
182. Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:683-687.
183. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:221-229.
184. Hunt R, Fallone C, Veldhuyzen van Zanten S, et al; CHSG 2004 participants. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: update on the management of *Helicobacter pylori*—an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H. pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2004;18:547-554.
185. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-294.
186. 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.
187. Yoon JH, Baik GH, Kim YS, et al. Comparison of the eradication rate between 1- and 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut Liver* 2012;6:434-439.
188. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:6-13.
189. Choi WH, Park DI, Oh SJ, et al. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:280-284.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-1277.
197. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
198. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604-617.
199. 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.
200. 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.
201. Magaret N, Burm M, Faigel D, Kelly C, Peterson W, Fennerty MB. A randomized trial of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus lansoprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline in the retreatment of patients failing initial *Helicobacter pylori* therapy. *Dig Dis* 2001;19:174-178.
202. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:965-967.

203. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:536-543.
204. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
205. 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.
206. Lee YC, Lee SY, Pyo JH, Kwon DH, Rhee JC, Kim JJ. Isogenic variation of *Helicobacter pylori* strain resulting in heteroresistant antibacterial phenotypes in a single host in vivo. *Helicobacter* 2005;10:240-248.
207. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Acceptable limits for quality control strains used to monitor accuracy of minimal inhibitory concentrations of fastidious organisms. In: Ferraro MJ; National Committee for Clinical Laboratory Standards, eds. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 12th informational supplement. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
208. 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.

Appendix 1. Formulate Research Question

No.	Keyword	Results		No.	Keyword	Results	
		Recall ratio	Search category			Recall ratio	Search category
1	Helicobacter	17,868	MeSH	42	Diagnosis	1,760,076	Subheading
2	Helicobacter	20,773	All fields	43	Diagnoses	2,737,004	All fields
3	Helicobacter	14,141	Title word	44	Diagnoses	2,224	Title word
4	Pylori	20,503	All fields	45	OR / 26-44	4,490,406	
5	Pylori	14,423	Title word	46	25 OR 45	4,495,351	
6	<i>Helicobacter pylori</i>	17,553	MeSH	47	12 AND 46	16,570	
7	<i>Helicobacter pylori</i>	20,159	All fields	48	Guideline	73,666	MeSH
8	<i>Helicobacter pylori</i>	13,682	Title word	49	Guideline	13,931	Pub type
9	Helicobacter Infections	15,937	MeSH	50	Guideline	97,971	All fields
10	Helicobacter Infections	15,944	All fields	51	Guideline	3,591	Title word
11	Helicobacter Infections	5	Title word	52	Guideline*	152,119	All fields
12	OR / 1-11	21,054		53	Guideline*	24,046	Title word
13	Disease Eradication	55	MeSH	54	Guidelines as Topic	73,666	MeSH
14	Disease Eradication	194	All fields	55	Guidelines as Topic	72,318	All fields
15	Disease Eradication	38	Title word	56	Guidelines as Topic	0	Title word
16	Eradication	12,886	All fields	57	Guideline Adherence	13,266	MeSH
17	Eradication	3,691	Title word	58	Guideline Adherence	13,361	All fields
18	Clinical Protocols	66,307	MeSH	59	Guideline Adherence	84	Title word
19	Clinical Protocols	11,350	All fields	60	Practice Guideline	11,382	Pub type
20	Clinical Protocols	51	Title word	61	Practice Guideline	12,468	All fields
21	Regimen	122,451	All fields	62	Practice Guideline	704	Title word
22	Regimen	4,489	Title word	63	Practice Guidelines as Topic	53,019	MeSH
23	Indication	29,575	All fields	64	Practice Guidelines as Topic	53,019	All fields
24	Indication	1,861	Title word	65	Practice Guidelines as Topic	0	Title word
25	OR / 13-24	162,515		66	Clinical Guideline	472	All fields
26	Therapeutics	1,298,453	MeSH	67	Clinical Guideline	162	Title word
27	Therapeutics	3,121,607	All fields	68	Clinical Practice Guideline	949	All fields
28	Therapeutics	3,166	Title word	69	Clinical Practice Guideline	424	Title word
29	Therapy	2,204,249	Subheading	70	OR / 48-69	153,362	
30	Therapy	2,735,562	All fields	71	Consensus	2,921	MeSH
31	Therapy	145,200	Title word	72	Consensus	52,563	All fields
32	Treatment	2,979,451	All fields	73	Consensus	6,658	Title word
33	Treatment	244,278	Title word	74	Recommendation	11,092	All fields
34	Therapeutic use	1,355,068	Subheading	75	Recommendation	799	Title word
35	Therapeutic use	714,190	All fields	76	Recommendation*	73,160	All fields
36	Therapeutic use	438	Title word	77	Recommendation*	10,339	Title word
37	Therap*	929,658	All fields	78	Workshop	400,115	All fields
38	Therap*	191,213	Title word	79	Workshop	4,377	Title word
39	Diagnosis	2,355,852	MeSH	80	OR / 71-79	502,082	
40	Diagnosis	3,058,562	All fields	81	70 OR 80	607,579	
41	Diagnosis	71,766	Title word	82	47 AND 81	1,013	