Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e **Chapter 163: *Helicobacter pylori* Infections** John C. Atherton; Martin J. Blaser

# INTRODUCTION

*Helicobacter pylori* colonizes the stomach in ~50% of the world’s human population, essentially for life unless eradicated by antibiotic treatment. Colonization with this organism is the main risk factor for peptic ulceration [**(Chap. 324)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch324)as well as for gastric adenocarcinoma and gastric mucosa­ associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma [**(Chap. 80)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch80). Treatment for *H. pylori* has revolutionized the management of peptic ulcer disease, providing a permanent cure in most cases. Such treatment also represents first­line therapy for patients with low­grade gastric MALT lymphoma. Treatment of *H. pylori* is of no benefit in the treatment of gastric adenocarcinoma, but prevention of *H. pylori* colonization or eradicative treatment could potentially prevent gastric malignancy and peptic ulceration. In contrast, increasing evidence indicates that lifelong *H. pylori* colonization may offer some protection against complications of gastroesophageal reflux disease (GERD), including esophageal adenocarcinoma. Recent research has focused on whether *H. pylori* colonization is also a risk factor for some extragastric diseases and whether it is protective against some recently emergent medical problems, such as childhood­onset asthma and other allergic and metabolic conditions.

# ETIOLOGIC AGENT

***Helicobacter pylori***

*H. pylori* is a gram­negative bacillus that has naturally colonized humans for at least 100,000 years, and probably throughout human evolution. It lives in gastric mucus, with a proportion of the bacteria adherent to the mucosa and possibly a very small number of the organisms entering cells or penetrating the mucosa; the organism’s distribution is mucosal rather than systemic. Its spiral shape and flagella render *H. pylori* motile in the mucus environment. The organism has several acid­resistance mechanisms, most notably a highly expressed urease that catalyzes urea hydrolysis to produce buffering ammonia. *H. pylori* is microaerophilic (i.e., grows in low levels of [oxygen](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131723)), is slow­growing, and requires complex growth media in vitro.

**Other *Helicobacter* Species**

A small proportion of gastric *Helicobacter* infections are due to species other than *H. pylori*, possibly acquired as zoonoses. These non­*pylori* gastric helicobacters are associated with low­level inflammation and occasionally with disease. In immunocompromised hosts, several nongastric (intestinal) *Helicobacter* species can cause disease with clinical features resembling those of *Campylobacter* infections; these species are covered in [**Chap. 167**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch167).

# EPIDEMIOLOGY

## Prevalence and Risk Factors

The prevalence of *H. pylori* among adults is <30% in most parts of the United States, Europe, and Oceania as opposed to >60% in many parts of Africa, South America, and West Asia. In the United States, prevalence varies with age: up to 50% of 60­year­old persons, ~20% of 30­year­old persons, and

<10% of children are colonized. *H. pylori* is usually acquired in childhood. The age association is due mostly to a birth­cohort effect whereby current 60­year­olds were more commonly colonized as children than are current children. Spontaneous acquisition or loss of *H. pylori* in adulthood is uncommon. Childhood acquisition explains why the main risk factors for infection are markers of crowding and social deprivation in childhood.

Longitudinal studies have shown declining prevalences over the past half­century, concomitant with socioeconomic development and widespread antibacterial treatments.

## Transmission

Humans are the only important reservoir of *H. pylori*. Children may acquire the organism from their parents (most often the primary caregiver) or from other children. The former is more common in developed countries and the latter in less developed countries. Whether transmission takes place more often by the fecal–oral or the oral–oral route is unknown, but *H. pylori* is easily cultured from vomitus and gastroesophageal refluxate and is much less easily cultured from stool. Most acquisition of *H. pylori* is during the early years of childhood.

# PATHOLOGY AND PATHOGENESIS

Long­term *H. pylori* colonization induces *chronic superficial gastritis*, a tissue response in the stomach that includes infiltration of the mucosa by both mononuclear and polymorphonuclear cells. (The term *gastritis* should be used specifically to describe histologic features; it has also been used to describe endoscopic appearances and even symptoms, but only magnification endoscopy correlates with microscopic findings or even with the presence of *H. pylori*, and even this is insufficient for diagnosis.) Although *H. pylori* is capable of numerous adaptations that prevent excessive stimulation of the immune system, colonization is accompanied by a considerable persistent local and systemic immune response, including the production of antibodies and cell­mediated responses. However, these responses are ineffective in clearing the bacterium. This inefficient clearing appears to be due in part to *H. pylori*’s downregulation of the immune system, which fosters its own persistence.

Most *H. pylori*–colonized persons do not develop clinical sequelae. That some persons develop overt disease whereas others do not is related to a combination of factors: bacterial strain differences, host susceptibility to disease, and environmental factors.

## 먼저 Bacterial Virulence Factors에 대해 살펴보면,

Several *H. pylori* virulence factors are more common among strains that are associated with disease than among those that are not. The *cag* island is a group of genes that encodes a bacterial type IV secretion system. Through this system, an effector protein, CagA, is translocated into epithelial cells, where it may be activated by phosphorylation and induces host cell signal transduction; proliferative, cytoskeletal, and inflammatory changes in the cell result. The protein at the tip of the secretory apparatus, CagL, binds to integrins on the cell surface, transducing further signaling. Finally, soluble components of the peptidoglycan cell wall enter the cell, mediated by the same secretory system. These components are recognized by the intracellular bacterial receptor Nod1, which stimulates a proinflammatory cytokine response resulting in an enhanced tissue response. Carriage of *cag*­positive strains increases the risk of both peptic ulcer and gastric adenocarcinoma. A second major host­interaction factor is the vacuolating cytotoxin VacA, which forms pores in cell membranes. VacA is polymorphic, and carriage of more active forms also increases the risk of ulcer disease and gastric cancer. Other bacterial factors that are associated with increased disease risk include adhesins, such as BabA (which binds to blood group antigens on epithelial cells).

몇몇 헬리코박터 파일로리 독성 인자는 질병과 관련된 균주에서 더 흔합니다. 캐그 아일랜드는 박테리아 타입 포 분비 시스템을 암호화하는 유전자 그룹입니다. 이 시스템을 통해 이펙터 단백질인 캐그 에이가 상피 세포로 전위되어 인산화에 의해 활성화되고 숙주 세포 신호 전달을 유도하여 세포의 증식성, 세포 골격성 및 염증성 변화를 유발합니다. 분비 기관의 끝에 있는 단백질인 캐그 엘은 세포 표면의 인테그린과 결합하여 추가적인 신호 전달을 유도합니다. 마지막으로 펩티도글리칸 세포벽의 수용성 성분이 동일한 분비 시스템에 의해 매개되어 세포 안으로 들어갑니다. 이러한 성분은 세포 내 박테리아 수용체 노드 원에 의해 인식되어 염증성 사이토카인 반응을 자극하여 조직 반응을 강화합니다. 캐그 포지티브 균주의 보균은 소화성 궤양과 위 선암의 위험을 모두 증가시킵니다. 두 번째 주요 숙주 상호 작용 요인은 세포막에 기공을 형성하는 공포성 세포독소 벡 에이입니다. 벡 에이는 다형성이며 더 활동적인 형태의 보균은 궤양 질환과 위암의 위험도 증가시킵니다. 질병 위험 증가와 관련된 다른 박테리아 요인으로는 상피 세포의 혈액형 항원에 결합하는 밥 에이와 같은 접착물질이 있습니다.

## 다음 Host Genetic and Environmental Factors 를 살펴보면,

The best­characterized host determinants of disease are genetic polymorphisms leading to enhanced activation of the innate immune response, including polymorphisms in cytokine genes and in genes encoding bacterial recognition proteins such as Toll­like receptors. For example, colonized people with polymorphisms in the interleukin 1 gene that increase the production of this cytokine in response to *H. pylori* infection are at increased risk of gastric adenocarcinoma. In addition, environmental cofactors are important in pathogenesis. Smoking increases the risks of duodenal ulcers and gastric cancer in *H. pylori*–positive individuals. Diets high in salt and preserved foods increase cancer risk, whereas diets high in antioxidants and vitamin C are modestly protective.

질병의 가장 특징적인 숙주 결정 요인은 사이토카인 유전자와 톨 유사 수용체와 같은, 박테리아 인식 단백질을 코딩하는 유전자의 다형성을 포함하여, 선천성 면역 반응의 활성화를 강화하는 유전적 다형성입니다. 예를 들어, 인터루킨 1 유전자의 다형성이 있는 감염자는 헬리코박터 파일로리 감염에 반응하여 이 사이토카인의 생성이 증가하면, 위선암에 걸릴 위험이 높아집니다. 또한 환경적 보조 인자는 발병 기전에 중요합니다. 흡연은 십이지장 궤양과 위암의 위험을 증가시킵니다. 소금과 보존 식품이 많은 식단은 암 위험을 증가시키는 반면, 항산화제와 비타민 C가 많은 식단은 위암의 발생 위험을 감소시킵니다.

## Distribution of Gastritis and Differential Disease Risk

The pattern of gastric tissue response is associated with disease risk: antral­predominant gastritis is most closely linked with duodenal ulceration, whereas pan­gastritis and corpus­predominant gastritis are linked with gastric ulceration and adenocarcinoma. This difference probably explains why patients with duodenal ulceration are not at high risk of developing gastric adenocarcinoma later in life, despite being colonized by *H. pylori*.

다른 한편, 위 조직 반응의 패턴은 질병 위험과 관련이 있습니다. 전정부 위염은 십이지장 궤양과 가장 밀접한 관련이 있는 반면, 전위부 위염과 체부 위염은 위궤양 및 선암과 관련이 있습니다. 이러한 차이는 십이지장 궤양 환자가 헬리코박터 파일로리균에 감염되었음에도 불구하고 나중에 위 선암이 발생할 위험이 높지 않은 이유를 설명해 줄 수 있을 것입니다.

### PATHOGENESIS OF DUODENAL ULCERATION

헬리코박터 파일로리에 의해 발생하는 대표적 질환의 하나인 십이지장 궤양의 pathogenesis를 살펴보겠습니다.

How gastric colonization causes duodenal ulceration is now becoming clearer. *H. pylori*–induced tissue responses in the gastric antrum diminish the number of somatostatin­producing D cells. Because somatostatin inhibits gastrin release, gastrin levels are higher than in *H. pylori*–negative persons,

and these higher levels lead to increased meal­stimulated acid secretion from the relatively spared gastric corpus. How this situation increases duodenal ulcer risk remains controversial, but the increased acid secretion may contribute to the formation of potentially acid­protective gastric metaplasia in the duodenum. Gastric metaplasia in the duodenum may become colonized by *H. pylori* and subsequently inflamed and ulcerated.

### PATHOGENESIS OF GASTRIC ULCERATION AND GASTRIC ADENOCARCINOMA

The pathogenesis of these conditions is less well understood, although both arise in association with pan­ or corpus­predominant gastritis. The hormonal changes described above still occur, but the tissue responses in the gastric corpus mean that it produces less acid (hypochlorhydria) despite hypergastrinemia. Gastric ulcers commonly occur at the junction of antral and corpus­type mucosa, an area that is often particularly inflamed. Gastric cancer usually arises in stomachs with extensive atrophic gastritis and hypochlorhydria, and probably stems from progressive DNA damage and the survival of abnormal epithelial cell clones. The DNA damage is thought to be due principally to reactive [oxygen](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131723) and nitrogen species arising from inflammatory cells, perhaps in relation to other bacteria that survive in a hypochlorhydric stomach. Longitudinal analyses of gastric biopsy specimens taken years apart from the same patient show that the common *intestinal* type of gastric adenocarcinoma follows stepwise changes from simple gastritis to gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia. A second, *diffuse* type of gastric adenocarcinoma found more commonly in younger adults may arise directly from chronic gastritis without atrophic changes. In recent years, there has been a progressive rise in gastric cancers centered on the gastric corpus and occurring in younger adults (<50 years old) and disproportionately in females; this appears to be in the absence of *H. pylori.*

### PATHOGENESIS OF GASTRIC MALT LYMPHOMA

Low­grade B­cell MALT lymphomas are rare malignancies, reported at a rate of ~1 per million population per year prior to the discovery of *H. pylori*. Since then, reported rates have increased substantially, possibly reflecting overdiagnosis. These tumors arise from the substrate of chronic stimulation of lymphocyte populations by the persistent *H. pylori* colonization. Importantly, there have been numerous reports of these low­grade tumors responding dramatically to *H. pylori* eradication therapies. However, the boundary between true malignancy and benign lymphoid hypertrophy is uncertain. Among responders to *H. pylori* eradication, most do not have the characteristic t(11;18)(q21;q21) translocation of the malignancy and may not have true malignancies but rather benign polyclonal lymphoid proliferation. 캐그 에이­positive *H. pylori* strains have been significantly associated with the t(11;18)(q21;q21)–positive gastric MALT lymphoma compared with translocation­negative cases.

저등급 B세포 미만 림프종은 희귀 악성 종양으로, 헬리코박터 파일로리균이 발견되기 전에는 매년 인구 백만 명당 1명의 비율로 보고되었습니다. 그 이후로 보고된 비율이 크게 증가했으며, 이는 아마도 과잉 진단을 반영하는 것으로 보입니다. 이러한 종양은 지속적인 헬리코박터 파일로리 군집에 의한 림프구 집단의 만성 자극을 기질로 하여 발생합니다. 중요한 것은 이러한 저등급 종양이 H. 파일로리 제균 요법에 극적으로 반응한다는 수많은 보고가 있었다는 것입니다. 그러나 진정한 악성 종양과 양성 림프종 비대의 경계는 불확실합니다

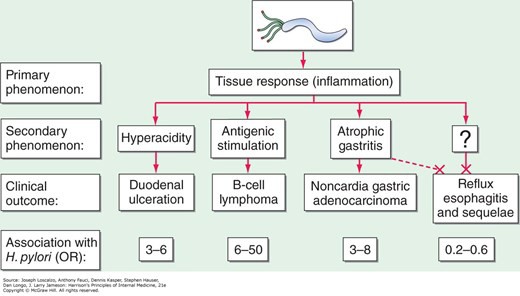
# CLINICAL MANIFESTATIONS

Essentially all *H. pylori*–colonized persons have histologic gastritis, but only ~10–15% develop associated illnesses such as peptic ulceration, gastric adenocarcinoma, or gastric lymphoma [**(Fig. 163­1)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/#hpim21_ch163fg1). Despite similar rates of *H. pylori* colonization, rates of these diseases among women are less than half of those among men.

기본적으로 모든 헬리코박터 파일로리균 보균자는 조직학적 위염에 걸리지만, 10~15%만이 소화성 궤양, 위 선암, 위 림프종과 같은 관련 질환으로 발전합니다. 비슷한 비율의 헬리코박터 파일로리 감염에도 불구하고 여성의 이러한 질병 발생률은 남성의 절반 이하입니다.

**FIGURE 163­1**

**Schematic of the relationships between colonization with *Helicobacter pylori* and diseases of the upper gastrointestinal tract.** Essentially all persons colonized with *H. pylori* develop a host response, which is generally termed *chronic gastritis*. The nature of the host’s interaction with the particular bacterial population determines the clinical outcome. *H. pylori* colonization increases the lifetime risk of peptic ulcer disease, noncardia gastric cancer, and B­cell non­Hodgkin’s gastric lymphoma (odds ratios [ORs] for all, >3). In contrast, a growing body of evidence indicates that *H. pylori* colonization (especially with *캐그 에이*+ strains) protects against adenocarcinoma of the esophagus (and the sometimes related gastric cardia) and premalignant lesions such as Barrett’s esophagus (ORs, <1). Although the incidences of peptic ulcer disease (cases not due to nonsteroidal anti­ inflammatory drugs) and noncardia gastric cancer are declining in developed countries, the incidence of adenocarcinoma of the esophagus is increasing. *(Reproduced with permission from MJ Blaser: Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease. J Inf Dis 179:1523, 1999.)*



기본적으로 헬리코박터 파일로리균에 감염된 모든 사람은 일반적으로 만성 위염이라고 하는 숙주 반응을 일으키고, 숙주와 특정 박테리아 개체군과의 상호 작용의 특성에 따라 이후의 임상 경과가 결정됩니다. 헬리코박터 파일로리 감염은 소화성 궤양 질환, 비분문부 위암, B세포 비호지킨 위 림프종의 위험을 오즈비 3 정도로 증가시킵니다. 이와는 대조적으로, 점점 더 많은 증거에 따르면 H. 파일로리 군집화는는 식도 선암과 바렛 식도와 같은 전암성 병변을 예방합니다. 선진국에서는 헬리코박터에 의한 소화성 궤양 질환과 비분문부 위암의 발생률이 감소하고 있지만, 식도 선암의 발생률은 증가하고 있습니다.

# PEPTIC ULCER DISEASE

Worldwide, ~70% of duodenal ulcers and ~50% of gastric ulcers are related to *H. pylori* colonization [**(Chap. 324)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch324). However, in particular, the proportion of gastric ulcers caused by [aspirin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=422633) and nonsteroidal anti­inflammatory drugs (NSAIDs) is increasing, and in many developed countries, these drugs have overtaken *H. pylori* as a cause of gastric ulceration. The main lines of evidence supporting an ulcer­promoting role for *H. pylori* are that (1) the presence of the organism is a risk factor for the development of ulcers, (2) non­NSAID­induced ulcers rarely develop in the absence of *H. pylori*, (3) eradication of *H. pylori* virtually abolishes long­term ulcer relapse, and (4) experimental *H. pylori* infection of gerbils can cause gastric ulceration. Thus, *H. pylori* is neither necessary nor sufficient for the development of peptic ulcer disease, but it is a very strong risk factor for its occurrence, and removal of *H. pylori* changes the natural history of ulcer disease.

전 세계적으로 십이지장 궤양의 약 70%, 위궤양의 약 50%가 헬리코박터 파일로리 제균과 관련이 있습니다. H. 파일로리의 궤양 촉진 역할을 뒷받침하는 주요 증거는 (1) 이 미생물의 존재가 궤양 발생의 위험 인자이며, (2) H. 파일로리가 없는 경우 비 NSAID 유발 궤양이 거의 발생하지 않으며, (3) H. 파일로리를 박멸하면 장기 궤양 재발을 거의 없앨 수 있고, (4) 실험적으로 실험 동물의 H. 파일로리 감염이 위궤양을 유발할 수 있다는 점입니다. 따라서 H. 파일로리는 소화성 궤양 질환의 발병에 필요하거나 충분하지 않지만 발병의 매우 강력한 위험 요소이며 H. 파일로리를 제거하면 궤양 질환의 자연사가 바뀝니다. 그러나 특히 아스피린과 비스테로이드성 항염증제(NSAID)로 인한 위궤양의 비율이 증가하고 있으며, 많은 선진국에서는 이러한 약물이 위궤양의 원인으로 H. 파일로리를 추월했습니다. 전세계적으로 헬리코박터 파일로리의 감염 비율이 감소하고 있는 추세를 같이 감안하면 여러분이 활동하게 되는 미래에는 아스피린과 비스테로이드성 항염증제(NSAID)로 인한 위궤양이 주된 문제가 될 것입니다.

## Gastric Adenocarcinoma and Lymphoma

Prospective nested case–control studies have shown that *H. pylori* colonization is a risk factor for adenocarcinomas of the distal (noncardia) stomach [**(Chap. 80)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch80). Long­term experimental infection of gerbils also may result in gastric adenocarcinoma. Moreover, *H. pylori* may induce primary gastric lymphoma, although this condition is much less common, and the approaches to histopathologic and cytogenetic evaluations are not standardized. Many of the diagnosed low­grade gastric B­cell lymphomas are dependent on *H. pylori* for continuing growth and proliferation, and these tumors may regress either fully or partially after *H. pylori* eradication. However, they require careful short­ and long­term monitoring; any that are not confined to the superficial mucosa (and, indeed, some that are) require additional treatment with chemotherapeutic agents or radiotherapy.

전향적 네스티드 케이스 콘트롤 스터디에 따르면 H. 파일로리 감염은 원위 위 선암의 위험 요인으로 밝혀졌습니다. 실험적으로 설치류 저빌을 장기간 감염시킨 경우에도 위 선암이 발생할 수 있습니다. 또한, H. 파일로리는 원발성 위 림프종을 유발할 수 있지만이 발생빈도는 매우 낮으며, 조직 병리학 적 및 세포 유전 학적 평가에 대한 접근 방식이 표준화되어 있지 않습니다. 진단된 저등급 위 B세포 림프종의 대부분은 지속적인 성장과 증식을 위해 헬리코박터 파일로리에 의존하며, 헬리코박터 파일로리 제균 후에 완전히 또는 부분적으로 퇴행할 수 있습니다. 하지만, 표재성 점막에 국한되지 않은 종양은 화학요법제나 방사선 요법으로 추가 치료가 필요하므로, 장단기적인 주의 깊은 모니터링이 필요합니다.

## Functional Dyspepsia

Many patients have upper gastrointestinal symptoms but have normal results on upper gastrointestinal endoscopy (so­called functional or nonulcer dyspepsia; [**Chap. 324**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch324)). Because *H. pylori* is common, some of these patients will be colonized with the organism. *H. pylori* eradication leads to symptom resolution up to 15% more commonly than does placebo treatment. Whether such patients have peptic ulcers in remission at the time of endoscopy or whether a small subgroup of patients with “true” functional dyspepsia respond to *H. pylori* treatment is unclear. Either way, because functional dyspepsia is often persistent and difficult to treat, most consensus conference guidelines recommend *H. pylori* eradication in these patients. If this advice is followed, it is important to realize that only a small subgroup of patients who are treated will benefit.

많은 환자가 상부 위장관 증상이 있지만 상부 위장관 내시경 검사에서 정상 결과를 보입니다. 이를 기능성 소화불량이라고 합니다. 헬리코박터 파일로리는 흔하기 때문에 이러한 환자 중 일부는 헬리코박터 파일로리 균에 감염되어 있을 수 있습니다. 이럴 경우, 헬리코박터 파일로리균을 박멸하면 위약 치료보다 최대 15% 정도에서 증상이 해결됩니다. 이러한 환자가 내시경 검사 당시 소화성 궤양이 관해 상태였는지, 또는 진정한 기능성 소화불량증 환자의 일부 하위 그룹이 헬리코박터 파일로리 치료에 반응하는지 여부는 명확하지 않습니다. 어느 쪽이든, 기능성 소화불량은 종종 지속적이고 치료가 어렵기 때문에 대부분의 합의된 학회 가이드라인에서는 이러한 환자에게 헬리코박터 파일로리 제균을 권장합니다. 그러나 제 개인적인 의견으로는 한 명의 환자에서 증상의 경감을 얻기 위해 12명 정도의 제균 치료를 해야 하는 연구 결과를, 이미 심각한 항생제 남용국인 우리나라에서 일반적인 guideline 의 근거로 삼아야 하는지는 의문입니다.

## Protection Against Peptic Esophageal Disease, Including Esophageal Adenocarcinoma

Much interest has focused on a protective role for *H. pylori* against GERD [**(Chap. 323)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch323), Barrett’s esophagus [**(Chap. 323)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch323), and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia [**(Chap. 80)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?legacysectionid=hpim21_ch80). The main lines of evidence for this role are (1) that there is a temporal relationship between a falling prevalence of gastric *H. pylori* colonization and a rising incidence of these conditions; (2) that, in most studies, the prevalence of *H. pylori* colonization (especially with proinflammatory *캐그 에이*+ strains) is significantly lower among patients with these esophageal diseases than among control participants; and (3) that, in prospective nested studies (see above), the presence of *H. pylori* is inversely related to these cancers. The mechanism underlying this protective effect is likely *H. pylori*–induced hypochlorhydria. Because, at the individual level, GERD severity may decrease, worsen, or remain unchanged after *H. pylori* treatment, concerns about GERD should not affect decisions about whether to treat *H. pylori* in an individual patient if a

clear­cut indication exists; if there is no clear indication, clinicians should carefully balance considerations of benefit and harm.

위식도역류질환, 바렛 식도, 식도 및 위 분문부 선암에 대한 헬리코박터 파일로리의 보호 역할에 많은 관심이 집중되고 있습니다. 이러한 역할에 대한 주요 증거는 (1) 위 H. 파일로리 유병률의 감소와 이러한 질환의 발생률 증가 사이에 시간적 관계가 있다는 점, (2) 대부분의 연구에서 파일로리에 감염된 비율이 대조군보다 이러한 식도 질환 환자에서 유의하게 낮다는 점, (3) 전향적 중첩 연구에서 H. 파일로리균의 존재는 이러한 암과 반비례한다는 점 등을 고려해야 합니다. 이러한 보호 효과의 근간이 되는 메커니즘은 헬리코박터 파일로리균에 의한 저산증일 가능성이 높습니다. 개인 수준에서 위식도역류질환의 중증도는 헬리코박터 파일로리 치료 후 감소하거나 악화되거나 변하지 않을 수 있으므로, 위식도역류질환에 대한 우려는 명확한 적응증이 있는 경우 개별 환자의 헬리코박터 파일로리 치료 여부 결정에 영향을 미치지 않아야 하며, 명확한 적응증이 없는 경우 임상의는 유익성과 위해성에 대한 고려 사항을 신중하게 고려해야 합니다.

## Other Pathologies

*H. pylori* has an increasingly recognized role in other gastric pathologies. It may predispose some patients to iron deficiency through occult blood loss and/or hypochlorhydria and reduced iron absorption. In addition, several extragastrointestinal pathologies have been linked with *H. pylori* colonization, although evidence of causality is less strong. Studies of *H. pylori* treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura have consistently described improvement in or even normalization of platelet counts. Potentially important but even more controversial (protective) associations are with ischemic heart disease and cerebrovascular disease. However, the strength of the latter associations is reduced if confounding factors are taken into account, and our present knowledge is incomplete. Most authorities consider the associations to be noncausal. An increasing number of studies have shown an inverse association of *캐그 에이*+ *H. pylori* with childhood­onset asthma, hay fever, and atopic disorders. These associations have been shown to be causal in animal models, but the effect size in humans has not been established.

헬리코박터 파일로리는 다른 위 병리에서 점점 더 많은 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다. 일부 환자는 잠혈 또는 저산증과 철분 흡수 감소를 통해 철분 결핍에 취약할 수 있습니다. 또한, 인과관계에 대한 증거가 확실하지는 않지만 여러 위장관 외 병리가 헬리코박터 파일로리 군집과 관련이 있는 것으로 밝혀졌습니다. 특발성 혈소판 감소성 자반증에 대한 헬리코박터 파일로리 치료 연구에 따르면 혈소판 수가 개선되거나 심지어 정상화되는 것으로 확인되어 우리나라에서도 제균치료의 보험 인정기준에 포함되어 있습니다. 허혈성 심장 질환 및 뇌혈관 질환과의 연관성은 잠재적으로 중요하지만 논란의 여지가 더 많은 연관성이 제시되지만 결론을 내리기에는 아직 더 많은 연구 결과가 필요하다고 할 수 있습니다. 점점 더 많은 연구에서 캐그 에이+ H. 파일로리균과 소아기 천식, 건초열, 아토피 질환의 역(逆) 연관성이 동물 모델에서 나타났지만 아직 사람에 대한 효과는 확립되지 않았습니다.

# DIAGNOSIS

[Tests for *H. pylori* fall into two groups: tests that require upper gastrointestinal endoscopy and simpler tests that can be performed in the clinic **(Table 163­1)**.](http://accessmedicine.mhmedical.com/#hpim21_ch163tb1)

헬리코박터 파일로리 검사는 상부 위장관 내시경 검사가 필요한 검사 invasive test 와 클리닉에서 시행할 수 있는 간단한 검사 non-invasive test 로 나뉩니다.

TABLE 163­1

**Tests Commonly Used to Detect *Helicobacter pylori***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TEST** | **ADVANTAGES** | **DISADVANTAGES** |
| **Tests Based on Endoscopic Biopsy** | | |
| Biopsy urease test | Quick, simple | Some commercial tests not fully sensitive before 24 h |
| Histology | May give additional histologic information | Sensitivity dependent on experience and use of special stains |
| Culture | Permits determination of antibiotic susceptibility | Sensitivity dependent on experience |
| **Noninvasive Tests** | | |
| Serology | Inexpensive and convenient; not affected by recent antibiotics or proton pump inhibitors to the same extent as breath and stool tests | Cannot be used to monitor treatment success; some commercial kits inaccurate, and most less accurate than urea breath test |
| 13C urea  breath test | Inexpensive and simpler than endoscopy; useful for follow­up after treatment | Requires fasting; not as convenient as blood or stool tests |
| Stool antigen test | Inexpensive and convenient; useful for follow­up after treatment; may be particularly useful in children | Stool­based tests disliked by people from some cultures |

## Endoscopy­Based Tests

Endoscopy is usually unnecessary in the initial management of young patients with simple dyspepsia but is commonly used to exclude malignancy and

make a positive diagnosis in older patients or those with “alarm” symptoms. If endoscopy is performed, the most convenient biopsy­based test is the biopsy urease test, in which one large or two small gastric biopsy specimens are placed into a gel containing urea and an indicator. The presence of *H. pylori* urease leads to a rise in pH and therefore to a color change, which often occurs within minutes but can require up to 24 h. Histologic examination of biopsy specimens for *H. pylori* also is accurate, provided that a special stain (e.g., a modified Giemsa, [silver](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=425531), or immuno­stain) permitting optimal visualization of the organism is used. If biopsy specimens are obtained from both antrum and corpus, histologic study yields additional information, including the degree and pattern of inflammation and the presence of any atrophy, metaplasia, or dysplasia. Microbiologic culture is most specific but may be insensitive because of difficulty with *H. pylori* isolation. Once the organism is cultured, its identity as *H. pylori* can be confirmed by its typical appearance on Gram’s stain and its positive reactions in oxidase, catalase, and urease tests. Moreover, the organism’s susceptibility to antibiotics can be determined, and this information can be clinically useful in difficult cases. The occasional biopsy specimens containing the less common non­*pylori* gastric helicobacters give weakly positive results in the biopsy urease test. Positive identification of these bacteria requires visualization of the characteristic long, tight spirals in histologic sections; they cannot easily be cultured.

내시경 검사는 일반적으로 단순 소화불량이 있는 젊은 환자의 초기 관리에는 필요하지 않지만, 고령 환자나 "경보" 증상이 있는 환자에서 악성 종양을 배제해야 하는 경우에 일반적으로 사용됩니다. 내시경 검사를 시행하는 경우 가장 편리한 생검 기반 검사는 요소와 지표가 포함된 젤에 하나 또는 두 개의 큰 위 생검 표본을 넣는 rapid urease test 입니다.. 헬리코박터 파일로리 urease가 존재하면 pH가 상승하여 색이 변하는데, 보통 몇 분 안에 반응이 일어나지만 최대 24시간이 걸릴 수도 있습니다. 조직 검체에서 헬리코박터 파일로리균을 검사하는 조직학적 검사도 균을 최적으로 시각화할 수 있는 특수 염색(예: 김자, 실버 또는 면역 염색)을 사용하는 경우 정확합니다. antrum과 body 모두에서 생검 표본을 얻은 경우 조직학적 연구를 통해 염증의 정도와 패턴, 위축, intestinal metaplasia 또는 이형성증의 존재 여부를 포함한 추가 정보를 얻을 수 있습니다. 미생물 배양은 가장 specific 하지만 헬리코박터 파일로리의 배양이 극히 어렵기 때문에 sensitive하지 않을 수 있습니다. 일단 배양된 유기체는 그람 염색에서 나타나는 전형적인 모습과 oxidase, catalase, urease 검사에서 양성 반응을 통해 H. 파일로리균임을 확인할 수 있습니다. 또한 항생제에 대한 유기체의 감수성을 확인할 수 있으며, 이 정보는 이미 제균치료에 실패한 경우에 임상적으로 유용할 수 있습니다. 간혹 덜 흔한 비 파일로리 위 헬리코박터균이 포함된 생검 검체에서 생검 urease 검사에서 약하게 양성 결과가 나오는 경우가 있습니다. 이러한 박테리아를 양성으로 확인하려면 조직 절편에서 특징적인 길고 단단한 나선형을 관찰해야 합니다. 또한 이러한 박테리아는 쉽게 배양할 수 없습니다.

## Noninvasive Tests

Noninvasive *H. pylori* testing is the norm if gastric cancer does not need to be excluded by endoscopy. The longest­established test (and a very accurate one) is the *urea breath test*. In this simple test, the patient drinks a solution of urea labeled with the nonradioactive isotope 13C and then blows into a tube. If *H. pylori* urease is present, the urea is hydrolyzed, and labeled carbon dioxide is detected in breath samples. The *stool antigen test*, a simple and accurate test using monoclonal antibodies specific for *H. pylori* antigens, is more convenient and less expensive than the urea breath test, but some patients dislike sampling stool. The simplest tests for ascertaining *H. pylori* status are *serologic assays* measuring specific IgG levels in serum by enzyme­linked immunosorbent assay or immunoblot. The best of these tests are nearly as accurate as other diagnostic methods, but many commercial tests—especially rapid office tests—do not perform well.

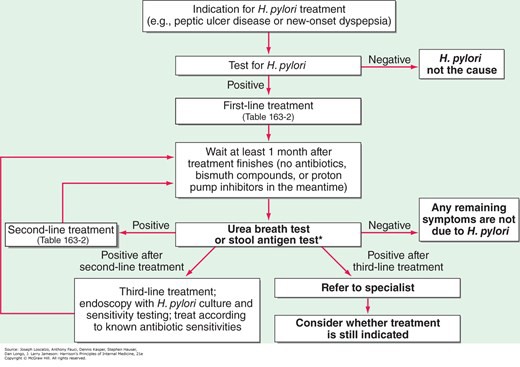
내시경 검사로 위암을 배제할 필요가 없는 경우 비침습적 헬리코박터 파일로리 검사가 표준입니다. 가장 오랜 역사를 가진 검사, 그리고 매우 정확한 검사는 요소 호흡 검사입니다. 이 간단한 검사에서 환자는 비방사성 동위원소 13C로 표지 된 요소 용액을 마신 다음 튜브에 호기를 불어 넣습니다. H. 파일로리 urease가 존재하면 요소가 가수분해되고 호흡 샘플에서 표지된 이산화탄소가 검출됩니다. 대변 항원 검사는 H. 파일로리 항원에 특이적인 단일 클론 항체를 사용하는 간단하고 정확한 검사로 요소 호흡 검사보다 편리하고 비용이 저렴하지만 일부 환자는 대변 샘플링을 싫어합니다. H. 파일로리 상태를 확인하기 위한 가장 간단한 검사는 enzyme­linked immunosorbent assay or immunoblot 으로 혈청의 특정 IgG 수치를 측정하는 혈청학적 분석법입니다. 이 항체는 non protective 항체이고, 균 사멸 후 12개월까지 검출될 수 있어 주로 역학적 연구에 이용됩니다.

## Use of Tests to Assess Treatment Success

The urea breath test, the stool antigen test, and biopsy­based tests can all be used to assess the success of treatment [**(Fig. 163­2)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/#hpim21_ch163fg2). However, because these tests are dependent on *H. pylori* load, their use <4 weeks after treatment may yield false­negative results. Early suppression of bacterial numbers may lead to false­negative results since regrowth of the organism can result in its detection weeks later. For the same reason, these tests are unreliable if performed within 4 weeks of intercurrent treatment with antibiotics or bismuth compounds or within 2 weeks of the discontinuation of proton pump inhibitor (PPI) treatment. In the assessment of treatment success, noninvasive tests are normally preferred. However, after gastric ulceration, endoscopy should be repeated to ensure healing and exclude gastric carcinoma by further histologic sampling; if PPIs have been stopped for at least 2 weeks and no antibiotics or bismuth compounds have been given for at least 6 weeks, there is an opportunity to assess treatment success with biopsy­ based tests. Serologic tests are not used to monitor treatment success, as the gradual drop in titer of *H. pylori*–specific antibodies is too slow (requiring >14 weeks) to be of practical use.

요소 호흡 검사, 대변 항원 검사, 생검 기반 검사는 모두 치료의 성공 여부를 평가하는 데 사용할 수 있습니다. 그러나 이러한 검사는 헬리코박터 파일로리균 수에 따라 달라지므로 치료 후 4주 이내에 사용하면 위음성 결과가 나올 수 있습니다. 또한 박테리아 수를 조기에 억제된 후, 박테리아가 재성장하여 검출될 수 있는데 까지 수주가 소요되므로, 위음성 결과가 나올 수 있습니다. 같은 이유로 항생제 또는 비스무트 화합물을 병용 치료한 후 4주 이내 또는 양성자 펌프 억제제(PPI) 치료를 중단한 후 2주 이내에 이 검사를 실시하면 검사 결과를 신뢰할 수 없습니다. 치료 성공 여부를 평가할 때는 일반적으로 비침습적 검사를 선호합니다. 그러나 위궤양 후에는 내시경 검사를 반복하여 치유 여부를 확인하고 추가 조직 검체를 채취하여 위암을 배제해야 하며, 최소 2주 동안 PPI를 중단하고 최소 6주 동안 항생제 또는 비스무트 화합물을 투여하지 않은 경우 생검 기반 검사로 치료 성공 여부를 평가할 수 있습니다. 혈청학적 검사는 헬리코박터 파일로리균 특이 항체의 역가가 점진적으로 감소하는 속도가 너무 느려, 실용적이지 않기 때문에 치료 성공 여부를 모니터링하는 데 사용하지 않습니다.

**Algorithm for the management of *Helicobacter pylori* infection.** \*Note that either the urea breath test or the stool antigen test can be used in this algorithm. Occasionally, endoscopy and a biopsy­based test are used instead of either of these tests in follow­up after treatment. The main indication for these invasive tests is in follow­up after gastric ulceration; in this condition, as opposed to duodenal ulceration, it is important to check healing and exclude underlying gastric adenocarcinoma. However, even in this situation, patients undergoing endoscopy may still be receiving proton pump inhibitor therapy, which precludes *H. pylori* testing. Thus, a urea breath test or a stool antigen test is still required at a suitable interval after the end of therapy to determine whether treatment has been successful (see text). Some authorities use empirical third­line regimens, of which several have been described.



**Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection**

### Indications

The most clear­cut indications for treatment are *H. pylori*–related duodenal or gastric ulceration or low­grade gastric B­cell MALT lymphoma. Whether or not the ulcers are currently active, *H. pylori* should be eradicated in patients with documented ulcer disease to prevent relapse [(Fig. 163­2)](http://accessmedicine.mhmedical.com/#hpim21_ch163fg2).

Guidelines have recommended *H. pylori* treatment for colonized patients with functional dyspepsia in case they are among the small percentage who will benefit from such therapy (beyond placebo effects). *H. pylori* eradication in the treatment of conditions not definitively known to respond has also been recommended but is not universally supported; such conditions include idiopathic thrombocytopenic purpura, vitamin B12 deficiency, and iron­

deficiency anemia where other causes have been carefully excluded. For individuals with a strong family history of gastric cancer, treatment to eradicate *H. pylori* in the hope of reducing cancer risk is reasonable but of unproven value: it slightly reduces future cancer incidence, but there is no evidence it reduces all­cause mortality. For older dyspeptic patients in the community or those who have “alarm” symptoms (e.g., weight loss) associated with their dyspepsia, upper gastrointestinal endoscopy is indicated to seek a diagnosis and test for *H. pylori*; the decision regarding whether to eradicate the organism can then be based on indication. Endoscopy is usually considered unnecessary for young dyspeptic patients in the community who have no alarm symptoms (with the precise age cutoff dependent on local guidelines). If the community prevalence of *H. pylori* is below

~20%, such patients are treated with a short course of acid suppression using a PPI. If these patients do not respond or relapse when treatment is stopped, or if the *H. pylori* community prevalence is >20%, many national guidelines recommend a strategy of testing for *H. pylori* noninvasively and eradicating it if it is found. This strategy will benefit patients who have peptic ulcers and the ~5−10% of patients who have functional dyspepsia responsive to *H. pylori* eradication, but most patients will be treated unnecessarily. Currently, widespread community screening for and treatment of

*H. pylori* as primary prophylaxis for gastric cancer and peptic ulcers are not recommended in most countries, mainly because the extent of the consequent reduction in cancer risk is not known. Several studies have found a modestly reduced cancer risk after treatment, but the period of follow­ up is still fairly short, and the magnitude of the effect in different populations remains unclear. Other reasons not to treat *H. pylori* in asymptomatic populations at present include (1) the adverse side effects (which are common and can be severe in rare cases) of the multiple­antibiotic regimens used; (2) antibiotic resistance, which may emerge in *H. pylori* or other incidentally carried bacteria; (3) the anxiety that may arise in otherwise healthy people, especially if treatment is unsuccessful; and (4) the existence of a subset of people who will develop GERD symptoms after treatment. Despite the absence of screening strategies, many doctors treat *H. pylori* if it is known to be present (particularly in children and younger adults), even when the patient is asymptomatic. The rationale is that it reduces patient concern and may reduce future gastric cancer risk and that any reduction in risk is likely to be greater in younger patients. However, such practices do not factor in any potential benefits of *H. pylori* colonization. Overall, despite widespread clinical activity in this area, most treatment of persons with asymptomatic *H. pylori* carriage is given with no firm evidence base. Because a proportion of patients (up to 70%) of those diagnosed with gastric low­grade B­cell MALT lymphomas respond to *H. pylori* eradication, it should be used in all cases, regardless of whether *H. pylori* can be detected by the diagnostic modalities used since there may be falsely negative results. However, not all of these cases represent true malignancies, so the reported success rate may reflect the eradication of benign processes. Examination of tissues for the characteristic chromosomal translocations should be done to help distinguish benign and malignant processes and to guide further

therapeutic approaches. These generally are slowly progressive tumors, so the time needed for *H. pylori* eradication and subsequent evaluation will not interfere with the use of subsequent chemotherapy and/or radiotherapy, if needed.

가장 명확한 치료 적응증은 H. 파일로리 관련 십이지장 또는 위궤양 즉 PUD, 위선암의 내시경 절제술 후, 또는 저등급 위 B세포 MALT 림프종, 그리고 특발성 혈소판 감소성 자반증이고, 현재 우리나라에서 보험에 적용 기준에 포함된 적응증입니다. 궤양의 현재 활동성 여부와 관계없이 궤양 질환이 확인된 환자에서는 재발을 예방하기 위해 H. 파일로리를 박멸해야 합니다.

### 가이드라인에서는 기능성 소화불량증 환자 중 위약 효과 이상으로 치료 효과를 볼 수 있는 소수의 환자에게만 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 권장하고 있습니다. B12 결핍, 철분 결핍성 빈혈 등 치료 반응이 확실하지 않은 질환의 치료에도 H. 파일로리 제균이 권장되고 있지만 보편적으로 지지되는 것은 아닙니다. 다른 원인이 신중하게 배제된 결핍성 빈혈 등이 있습니다. 위암 가족력이 있는 경우, 암 위험을 줄이기 위해 헬리코박터 파일로리균을 박멸하는 치료는 합리적이지만, 향후 암 발생률을 약간 낮출 수는 있지만 모든 원인에 의한 사망률을 낮춘다는 증거는 없습니다. 지역사회의 고령 소화불량 환자 또는 소화불량과 관련된 "경고" 증상(예: 체중 감소)이 있는 환자의 경우, 상부 위장관 내시경 검사를 통해 헬리코박터 파일로리균에 대한 진단 및 검사를 받은 후 적응증에 따라 제균 여부를 결정할 수 있습니다.

### 일반적으로 경고 증상이 없는 지역사회의 만 40세 미만 젊은 소화불량 환자에게는 내시경 검사가 불필요한 것으로 간주됩니다. 헬리코박터 파일로리균의 지역사회 유병률이 ~20% 미만인 경우, 이러한 환자는 PPI를 사용하여 단기간의 위산 억제 치료를 받습니다. 이러한 환자가 치료를 중단해도 반응이 없거나 재발하는 경우, 또는 H. 파일로리균의 지역사회 유병률이 20%를 초과하는 경우, 많은 국가 가이드라인에서는 비침습적으로 H. 파일로리균을 검사하고 발견되면 박멸하는 전략을 권장합니다. 이 전략은 소화성 궤양을 앓고 있는 환자와 헬리코박터 파일로리 제균에 반응하는 기능성 소화불량증 환자의 5~10%에게는 도움이 되지만, 대부분의 환자는 불필요한 치료를 받게 될 것입니다. 현재 대부분의 국가에서 위암 및 소화성 궤양에 대한 일차 예방책으로 지역사회에서 광범위하게 헬리코박터 파일로리균을 검사하고 치료하는 것은 권장되지 않는데, 이는 결과적으로 암 위험을 어느 정도 감소시킬 수 있는지 알 수 없기 때문입니다. 여러 연구에서 치료 후 암 위험이 약간 감소하는 것으로 나타났지만 추적 관찰 기간이 아직 상당히 짧고 인구 집단에 따른 효과의 크기는 아직 불분명합니다. 현재 무증상 인구에서 헬리코박터 파일로리균을 치료하지 않는 다른 이유로는 (1) 다중 항생제 요법의 부작용-우리나라는 이미 항생제 남용국입니다., (2) 헬리코박터 파일로리균 또는 기타 우연히 운반된 박테리아에서 나타날 수 있는 항생제 내성, (3) 특히 치료가 실패할 경우 건강한 사람에게 발생할 수 있는 불안, (4) 치료 후 GERD 증상이 발생하는 일부 사람들의 존재 등을 들 수 있습니다. 선별 검사 전략이 없음에도 불구하고, 많은 의사는 환자가 무증상인 경우에도 헬리코박터 파일로리균이 있는 것으로 알려진 경우 제균 치료를 시행합니다. 그 근거는 환자의 걱정을 줄이고 향후 위암 위험을 줄일 수 있으며, 젊은 환자에서 위험 감소가 더 클 수 있다는 것입니다. 그러나 이러한 관행은 헬리코박터 파일로리의 장기간의 감염으로 인한 평형 상태가 제균으로 무너졌을 때의 후과를 전혀 고려하지 않은 전략입니다. 전체적으로 볼 때, 이 분야에 대한 광범위한 임상 활동에도 불구하고 무증상 헬리코박터 파일로리 보균자에 대한 대부분의 치료는 확실한 증거 기반 없이 이루어지고 있습니다.

### 위 저등급 B세포 MALT 림프종 진단을 받은 환자는 최대 75% 헬리코박터 파일로리 제균에 반응하므로 제균 치료를 해야 합니다.

### Regimens

Although *H. pylori* is susceptible to a wide range of antibiotics in vitro, monotherapy is not usually successful, probably because of inadequate active antibiotic delivery to the colonization niche. Clinical failure of monotherapy prompted the development of multidrug regimens. Current regimens consist of a PPI and two or three antimicrobial agents given for 10–14 days [**(Table 163­2)**](http://accessmedicine.mhmedical.com/#hpim21_ch163tb2). The optimal regimens vary in different parts of the world, depending on the known rates of primary antibiotic resistance in most *H. pylori* strains in a particular locale. For this reason, guidelines on optimal regimens for *H. pylori* eradication in individual countries are evolving, and physicians should refer to the most up­to­date local guideline.

TABLE 163­2

**Commonly Recommended Treatment Regimens for *Helicobacter pylori***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **REGIMENa (DURATION)** | **DRUG 1** | **DRUG 2** | **DRUG 3** | **DRUG 4** |
| Regimen 1: OCM (14 days)b | [Omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) (20 mg bidc) | [Clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539) (500 mg bid) | [Metronidazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131606) (500 mg bid) | — |
| Regimen 2: OCA (14 days)b | [Omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) (20 mg bidc) | [Clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539) (500 mg bid) | [Amoxicillin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426461) (1 g bid) | — |
| **Regimen 3: OBTM (14 days)**d | [Omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) (20 mg bidc) | Bismuth subsalicylate (2 tabs qid) | [Tetracycline](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426938) HCl (500 mg qid) | [Metronidazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131606) (500 mg tid) |
| **Regimen 4: concomitant (14 days)**e | [Omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) (20 mg bidc) | [Amoxicillin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426461) (1 g bid) | [Clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539) (500 mg bid) | [Tinidazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423286) (500 mg bidf) |
| **Regimen 5: OAL (10 days)**g | [Omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) (20 mg bidc) | [Amoxicillin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426461) (1 g bid) | [Levofloxacin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131499) (500 mg bid) | — |

aThe recommended first­line regimens for most of the world are shown in **bold** type. bThis regimen should be used only for populations in which the prevalence of clarithromycin­resistant strains is known to be <20%. In practice, this restriction limits the regimens’ appropriate range mainly to northern Europe. cMany authorities and some guidelines recommend doubling this dose of [omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) as trials show resultant increased efficacy with some antibiotic combinations.

[Omeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426826) may be replaced with any proton pump inhibitor (PPI) at an equivalent dosage. Because extensive metabolizers of PPIs are prevalent among Caucasian populations, many authorities recommend [esomeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426612) (40 mg bid) or [rabeprazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426887) (20 mg bid), particularly for regimens 4 and 5. dData supporting this regimen come mainly from Europe and are based on the use of bismuth subcitrate (1 tablet qid) and [metronidazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131606) (400 mg tid). This is a recommended first­line regimen in most countries and is the recommended second­line regimen in northern Europe. eThis regimen may be used as an alternative to regimen 3. fMetronidazole (500 mg bid) may be used as an alternative. gThis regimen is used as second­line treatment in many countries (particularly where quadruple or concomitant therapy is used as the first­line regimen) and as third­line treatment in others. It may be less effective where rates of fluoroquinolone use are high and is more likely to be ineffective if there is a personal history of fluoroquinolone use for previous treatment of other infections.

The two most important factors in successful *H. pylori* treatment are the patient’s close compliance with the regimen and the use of drugs to which the patient’s strain of *H. pylori* has not acquired resistance. Treatment failure following minor lapses in compliance is common and often leads to acquired resistance. To stress the importance of compliance, written instructions should be given to the patient, and minor side effects of the regimen should be explained. Increasing levels of primary *H. pylori* resistance to [clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539), [levofloxacin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131499), and—to a lesser extent—metronidazole are of growing concern. In most parts of the world (the main exception being northwestern Europe), the rate of primary [clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539) resistance is sufficiently high

that regimens containing [clarithromyci](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539)n plus one other antibiotic often fail; regimens with [clarithromyci](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539)n and two other antibiotics remain an option

as the other two antibiotics are likely to eradicate *H. pylori* even if the strain is clarithromycin­resistant. When a patient is known to have been exposed

—even remotely in time—to [clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539) or a fluoroquinolone, these antibiotics usually should be avoided. Resistance to [amoxicillin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426461) or [tetracycline](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426938) is unusual, even if these antibiotics have been given previously, and resistance to [metronidazole](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=131606) is only partial; thus, there is no need to avoid using these antibiotics whether or not they have been previously prescribed. Whichever antibiotic regimen is used, meta­analyses show that using high rather than moderate doses of acid­suppressive PPIs with the antibiotics increases the effectiveness of the regimen. Similarly, use of vonoprazan, a highly effective potassium­competitive acid blocker, currently licensed in Japan, was associated with higher eradication rates in conjunction with [amoxicillin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426461) and [clarithromycin](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426539), than when a PPI was used for acid suppression.

Assessment of antibiotic susceptibilities before treatment would be optimal but is not usually undertaken because endoscopy and mucosal biopsy are necessary to obtain *H. pylori* for culture and because most microbiology laboratories are inexperienced in *H. pylori* culture. If initial *H. pylori* treatment fails, the usual approach is empirical re­treatment with another drug regimen [(Table 163­2)](http://accessmedicine.mhmedical.com/#hpim21_ch163tb2). The third­line approach ideally should be endoscopy, biopsy, and culture plus treatment based on documented antibiotic sensitivities. However, empirical third­line therapies are often used.

Non­*pylori* gastric helicobacters are treated in the same way as *H. pylori*. However, in the absence of trials, it is unclear whether a positive outcome always represents successful treatment or whether it is sometimes due to natural clearance of the bacteria.

성공적인 헬리코박터 파일로리 치료에서 가장 중요한 두 가지 요소는 환자가 치료법을 철저히 준수하는 것과 환자의 헬리코박터 파일로리 균주가 내성을 획득하지 않은 약을 사용하는 것입니다. 사소한 복약 순응도 저하로 인한 치료 실패는 흔하며 종종 후천성 내성으로 이어집니다. 복약 순응도의 중요성을 강조하기 위해 환자에게 서면 지침을 제공하고 요법의 사소한 부작용에 대해 설명해야 합니다. 클라리트로마이신, 레보플록사신, 메트로니다졸에 대한 일차적 H. 파일로리 내성 증가가 점점 더 우려되고 있습니다. 전 세계 대부분의 지역에서 일차 클라리트로마이신 내성 비율은 상당히 높습니다. 클라리스로마이신과 다른 항생제 한 가지를 포함하는 요법은 종종 실패하며, 균주가 클라리스로마이신 내성이 있더라도 다른 두 가지 항생제가 H. 파일로리를 박멸할 가능성이 있으므로 클라리스로마이신과 다른 두 가지 항생제를 포함하는 요법은 여전히 선택 사항으로 남아 있습니다. 환자가 클라리스로마이신 또는 플루오로퀴놀론에 노출된 것으로 알려진 경우, 일반적으로 이러한 항생제는 피해야 합니다. 아목시실린이나 테트라사이클린에 대한 내성은 이전에 이러한 항생제를 투여했더라도 드문 경우이며 메트로니다졸에 대한 내성은 부분적으로만 나타나므로 이전에 처방받은 항생제 여부에 관계없이 사용을 피할 필요가 없습니다. 어떤 항생제를 사용하든, 메타분석에 따르면 중간 용량보다는 고용량의 위산분비억제 PPI를 항생제와 함께 사용하면 치료 효과가 높아지는 것으로 나타났습니다. 마찬가지로, 현재 칼륨 경쟁적 위산 차단제 PCAB을 아목시실린 및 클라리트로마이신과 함께 사용하면 산 억제용 PPI를 사용할 때보다 박멸률이 약간 더 높은 것으로 나타났습니다.

치료 전에 항생제 감수성을 평가하는 것이 가장 좋지만, 배양용 헬리코박터 파일로리를 얻기 위해 내시경과 점막 생검이 필요하고 대부분의 미생물학 실험실에서 헬리코박터 파일로리 배양 경험이 부족하기 때문에 일반적으로 수행되지 않습니다. 초기 헬리코박터 파일로리 치료에 실패하면 다른 약물 요법으로 경험적 재치료를 하는 것이 일반적인 접근법입니다. 3차 치료는 이상적으로는 내시경, 생검, 배양과 함께 문서화된 항생제 감수성에 근거한 치료가 이루어져야 합니다. 그러나 현실에서는 경험적 3차 요법이 종종 사용됩니다.

# PREVENTION

Carriage of *H. pylori* has considerable public health significance in economically richer countries, where it is associated with peptic ulcer disease and gastric adenocarcinoma, and in some, but not all, economically poorer countries, where gastric adenocarcinoma may be an even more common cause of cancer death late in life. If mass prevention were contemplated, vaccination would be the most obvious method: experimental immunization of animals has given promising results, and the first reported trial in humans has shown some efficacy. Further trials are ongoing. However, given that *H. pylori* has co­evolved with its human host over millennia, preventing colonization on a population basis may have biological and clinical costs. For example, lifelong absence of *H. pylori* is a risk factor for GERD complications, including esophageal adenocarcinoma. We have speculated that the disappearance of *H. pylori* may also be associated with an increased risk of other emergent diseases reflecting aspects of the current Western lifestyle, such as childhood­onset asthma and allergy, as supported by both epidemiologic and animal model studies.

헬리코박터 파일로리균의 보균은 경제적으로 부유한 국가에서는 소화성 궤양 질환 및 위 선암과 관련이 있으며, 경제적으로 빈곤한 국가에서는 위 선암이 노년기 암 사망의 더 흔한 원인이 될 수 있습니다. 대량 예방을 고려한다면 백신 접종이 가장 확실한 방법일 것입니다. 동물에 대한 실험적 면역 접종에서 유망한 결과가 나왔고, 인간을 대상으로 한 첫 번째 임상시험에서 어느 정도 효과가 있는 것으로 보고되었습니다. 추가 시험이 진행 중입니다. 그러나 H. 파일로리가 수천 년에 걸쳐 인간 숙주와 함께 진화해 왔다는 점을 고려할 때, 집단 단위로 감염을 예방하는 것은 생물학적 및 임상적 비용을 초래할 수 있습니다. 예를 들어, 평생 동안 헬리코박터 파일로리균이 없는 경우 식도 선암을 포함한 위식도역류질환 합병증의 위험 요인이 됩니다. 또한, 역학 및 동물 모델 연구에 의해 뒷받침되는 바와 같이, 헬리코박터 파일로리의 소멸은 소아기 천식 및 알레르기와 같은 현재 서구 생활 방식의 측면을 반영하는 다른 새로운 질병의 위험 증가와 관련이 있을 수 있다고 추측하고 있습니다.

# FURTHER READING

Amieva M, Peek RM: Pathobiology of *Helicobacter pylori* –induced gastric cancer. Gastroenterology 150:64, 2016. [[PubMed: 26385073]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/26385073)

Anderson WF et al: The changing face of noncardia gastric cancer incidence among US non­Hispanic whites. J Natl Cancer Inst 110:608, 2018. [[PubMed: 29361173]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/29361173)

Arnold IC et al: *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. J Clin Invest 121:3088, 2011. [[PubMed: 21737881]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/21737881)

Atherton JC, Blaser MJ: Co­adaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history and modern implications. J Clin Invest 119:2475, 2009. [[PubMed: 19729845]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/19729845)

Chen Y, Blaser MJ: Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies. Arch Intern Med 167:821, 2007. [[PubMed: 17452546]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/17452546) Chen Y et al: Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES II study. Gut 62:1262, 2013. [[PubMed: 23303440]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/23303440)

Chow WH et al: An inverse relation between *캐그 에이* + strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res 58:588, 1998. [[PubMed: 9485003]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/9485003)

Deguchi H et al: Current status of *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication therapy in Japan using a nationwide database. Digestion 101:441, 2020. [[PubMed: 31216549]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/31216549)

Ford [AC](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=130575) et al: *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: Systematic review and meta­analysis of randomized controlled trials. BMJ 348:g3174, 2014. [[PubMed: 24846275]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/24846275)

Graham DY et al: Rifabutin­based triple therapy (RHB­105) for *Helicobacter pylori* eradication: A double­blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 172:795, 2020. [[PubMed: 32365359]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/32365359)

[Hooi JKY et al: Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta­analysis. Gastroenterology 153:420, 2017. [PubMed: 28456631]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/28456631)

Kuo S­H et al: First­line antibiotic therapy in *Helicobacter pylori* ­negative low­grade gastric mucosa­associated lymphoid tissue lymphoma. Scientific Rep 7:14333, 2017.

Linz B et al: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* . Nature 445:915, 2007. [[PubMed: 17287725]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/17287725) Maixner F et al: The 5300­year­old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. Science 351:162, 2016. [[PubMed: 26744403]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/26744403)

[Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984. [PubMed: 6145023]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/6145023)

Plummer M et al: Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori* . Int J Cancer 136:487, 2015. [[PubMed: 24889903]](https://www-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.amc.seoul.kr/pubmed/24889903)