대한소화관운동학회지 2002;8:123 - 130

□종 설□

위식도 역류질환과 *Helicobacter pylori*

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과[1], 삼성서울병원 내과[2]

이준행[1] · 김재준[2]

Gastroesophageal Reflux Disease and *Helicobacter pylori*

Jun Haeng Lee, M.D.[1] and **Jae J. Kim,** M.D.[2]

Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

과거에는 내시경 검사에서 미란성 병변과 같은 전형적인 소견이 있는 경우에 국한하여 위식도 역류질환으로 간주하였으나 최근에는 위식도역류에 의하여 신체적 합병증이 발생할 위험이 있거나, 역류에 관련된 증상으로 삶의 질이 의미있게 저하되는 경우로 정의되고 있다.[1] 국내에서 미란성 혹은 비미란성 위식도 역류질환의 유병률에 대한 믿을 만한 자료는 없으나 과거에 비하여 증가하는 추세이며[2,3] 이에 따라 진단 및 치료법에 대한 관심이 높다.[4] 과거에는 위식도 역류질환과 *Helicobacter pylori* 감염이 서로 별개의 것으로 이해되었으나[5] 최근 *H. pylori* 감염과 만성적인 산분비의 억제 및 위식도 역류질환 사이에 매우 복잡한 상관관계가 있으며[6-14] 특히 소화성궤양 환자에서 *H. pylori*를 제균한 후 역류성 식도염이 증가한다는 주장이 있다.[15] 반면 위식도 역류질환에서 장기간 proton pump inhibitor (PPI)를 투여하면 *H. pylori*에 감염된 환자에서 위점막의 위축을 촉진할 수 있다는 주장도 제기되고 있어[16] 위식도 역류질환 환자에서 *H. pylori* 감염을 치료해야 하는지에 대한 국내외의 논란이 계속되고 있다.[17,18] 본고에서는 *H. pylori* 감염과 위식도역류질환과의 관련성에 대한 지금까지의 연구결과를 요약하고 위식도 역류질환이 있는 환자에서 *H. pylori* 제균이 꼭 필요한가에 대해 논하고자 한다.

H pylori 감염은 역류성 식도염에 대한 방어적인 역할을 하는가?

서구에서의 여러 역학 연구에서는 *H. pylori* 감염이 위식도 역류질환에 대한 방어작용을 가지고 있을 가능성이 시사되고 있다. Varanasi 등[19]은 십이지장궤양 환자에서 역류성 식도염이 동반된 경우 *H. pylori* 양성률은 36.4%인데 반하여, 역류성 식도염이 없는 경우에는 *H. pylori* 양성률이 69.2%로 *H. pylori* 감염과 역류성 식도염 사이에 음의 상관관계가 있음을 제시하였으며 몇몇 환자-대조군 연구들[20-22]에서도 유사한 결과를 보여주었다. 이후 위식도역류질환이 심할수록 *H. pylori* 양성률이 높아진다는 보고가 있었고[23,24] 대조군에 비하여 위식도역류질환, Barrett 식도, 식도 선암으로 진행할수록 CagA 항원에 대한 항체 양성률이 감소한다는 관찰이 있었다.[19,25,26] 대조군이나 비미란성 위식도 역류질환에 비하여 비란성 역류성 식도질환 환자에서 위체부 염증이나 위축이 적은 경향이 있다.[27-29] 최근의 한 연구에서는 식도 선암과

편평상피세포암을 모두 포함한 식도암 환자에서 *H. pylori* 항체양성률은 대조군에 비하여 유의하게 낮았다.[30] 또한 선진국에서 *H. pylori* 감염률, 비분문부 위암, 소화성궤양은 감소하고 있으나 위식도역류질환과 식도 선암의 발생률은 증가하고 있는 점,[31] *H. pylori* 감염률이 높은 흑인에서는 식도 선암이 드물다는 점 등도 *H. pylori* 감염이 위식도 역류질환에 대한 방어적인 작용을 가지고 있음을 시사하는 소견이다.[32] Richter 등[33]은 이러한 소견들에 바탕을 두고 *H. pylori*가 꼭 나쁜 세균만은 아닐 수도 있다(The bug may not be all bad)는 자극적인 제목을 종설을 발표한 바도 있다. 그러나 *H. pylori* 감염과 역류성 식도염의 중증도와 상관관계가 없다는 보고도 있어[34,35] 논란의 여지는 남아있다.

1997년 Labenz 등[15]은 *H. pylori* 치료 전에 역류성 식도염이 없는 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori* 제균 3년내 식도염의 발생 빈도가 25.8%로, 제균 실패군에서의 12.9%에 비해 유의하게 높다고 보고하였다. 같은 연구에서 *H. pylori* 제균 후 역류성 식도염 발생의 위험요인은 남자, 체부 위염의 중증도, 그리고 제균 후 체중의 증가였다. Fallone 등[36]도 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori* 제균 요법 후 1년 간 3개월 간격으로 문진 및 내시경검사를 시행하여 역류 증상 혹은 내시경적 식도염의 발생은 제균 성공군에서 37%였으며, 제균 실패군에서는 13%로 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 그러나 *H. pylori* 제균 후 위식도 역류질환의 발생이 증가되지 않는다는 연구들도 많아 아직까지 뚜렷한 결론을 내리기는 어렵다.[37-39] 예를 들면 Vakil 등[37]은 *H. pylori*에 감염된 십이지장궤양 환자에서 첫 제균치료 6개월 후 17%에서 위식도 역류질환의 증상이 새로 발생하였으나 제균치료 성공군과 실패군에서 차이가 없다고 보고하였다. 건강한 헌혈자에서 *H. pylori*를 제균하고 8년간 추적관찰하였을 때 식도염의 발생률에 유의한 차이가 없다는 보고도 있다.[39]

국내에서 박 등[40]은 *H. pylori* 감염을 동반한 122명의 소화성궤양 환자를 제균 치료 후 평균 19개월 추적하여 내시경적 역류성 식도염의 발생률을 관찰하였는데 *H. pylori* 박멸군과 비박멸군에서 내시경적 식도염의 발생률은 각각 5.7%와 5.8%로 차이가 없었다. 양 군에서 발생한 내시경적 식도염은 모두 Savary-Miller 분류상 등급 1의 경도의 식도염이었다. 장 등[41]도 *H. pylori* 감염이 있는 소화성 궤양 환자 115명에서 성공적인 제균 치료 후 12.1%에서 역류성 식도염이 발생하였다고 보고한 바 있다. Kim 등[42]은 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori* 감염 유무에 따른 내시경적 식도염의 차이는 없고 제균치료 후에도 역류성 식도염의 발생률도 차이가 없다고 보고하였다. 같은 연구에서 위궤양 환자에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 오히려 *H. pylori* 감염이 있는 경우에 역류성 식도염의 동반율이 높은 경향을 보였다. 요컨데 국내에서는 서구에서의 일반적인 견해와는 달리 *H. pylori* 감염과 위식도 역류질환간에 유의한 상관관계가 없는 것으로 판단된다.

H. pylori 감염이 역류성 식도염에 대한 방어작용을 보일 수 있는 원인은 아직 명확하게 확립되어 있지 못하지만 (1) *H. pylori*에 의해 생성된 암모니아가 pH가 낮은 위에서는 효과가 적으나 식도에서는 강력한 중화작용을 보일 가능성, (2) *H. pylori* 감염으로 유발된 위체부의 위축성 위염으로 위산의 분비가 감소, (3) 혈중 gastrin 치가 상승되어 하부식도괄약근의 압력이 증가되는 등의 기전이 제시되고 있다.[43]

H pylori 제균이 위식도 역류질환 환자의 어떠한 영향을 미치는가?

최근 위식도 역류질환의 핵심적인 치료는 PPI를 중심으로 한 강력한 위산억제가 주로 이용되고 있다.[1] 그런데 PPI에 의한 위산분비의 억제정도는 환자에 따라 차이가 있으며 여기에 관여하는 인자의 하나가 *H. pylori* 이다. 십이지장 궤양 환자에서 omeprazole을 사용하였을 때 *H. pylori* 감염이 없는 경우에 비하여 *H. pylori* 감염이 있을 때 위액 pH의 상승효과가 현저해진다.[44,45] 이는 같은 용량의 PPI를

사용하더라도 *H. pylori* 감염이 있으면 위산분비 억제에 의한 치료효과가 높아질 수 있음을 시사하는데, 실제로 Holtmann 등[46]은 Savary-Miller 분류 II 혹은 III인 846명의 역류성 식도염 환자에서 pantoprazole을 투여하였을 때 *H. pylori*에 감염된 사람에서 4주 및 8주 후 증상의 호전율과 내시경적 치유율이 *H. pylori* 감염이 없는 사람에 비하여 우수하다고 보고하였다. 또한 PPI에 의하여 억제된 위산의 분비는 PPI를 중단한 후 반사적으로 증가할 수 있는데 (rebound hypresecretion) *H. pylori* 양성인 경우 이러한 현상이 관찰되지 않는데 반하여, *H. pylori* 감염이 없는 사람에서 PPI 중단 후 basal acid output과 maximal acid out가 치료전에 비하여 증가한다고 알려져 있다.[47] 그리고 제균치료 전 위축성 위염이 있는 환자에서 *H. pylori* 를 제균하면 위산의 분비가 증가한다.[48]

H. pylori 감염을 치료하면 PPI에 의한 위산억제의 효과가 감소하는 것은 잘 알려져 있다. *H. pylori*에 감염된 십이지장 궤양 환자에서 omeprazole 20mg을 투여하였을 때 24시간 평균 위내 pH는 제균치료 전에는 pH 5.6 이나 제균치료 4-6주 후에는 pH 2.9로 감소하며 이러한 효과는 적어도 1년 이상 지속된다.[49] 이러한 효과는 ranitidine을 이용한 비슷한 연구에서도 보이는데,[50] 그 기전은 *H. pylori*가 위산을 중화하는 물질을 분비하는데 제균치료로 이러한 작용이 없어지면 omeprazole이나 ranitidine 치료에도 불구하고 위내 pH가 제균치료 전에 비하여 낮게 유지된다는 것으로 설명되고 있다.

이러한 결과들은 위식도 역류질환 환자에서 *H. pylori*를 제균하면 질병을 악화시키고, PPI의 치료효과를 감소시키며 PPI를 중단 후 재발을 촉진할 수 있음을 시사한다. 이를 검증하기 위하여 Moayyedi 등[51]은 위식도 역류질환을 가지고 있는 환자를 *H. pylori* 감염이 없는 군, *H. pylori* 감염이 있으나 제균치료를 하지 않은 군 및 *H. pylori* 감염이 있고 제균치료를 받은 군으로 나누어 PPI 8 주 치료 후 약제를 중단하였을 때 증상의 재발률을 비교하였다. 모든 환자에서 약제 중단 12개월까지 증상의 재발률은 83%였으나 세 군에서 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. Tefera 등[52]도 역류성 식도염 환자에서 *H. pylori*를 제균이 위산 역류에 미치는 영향을 평가하였는데 제균 전후 위산 역류의 정도에 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 전형적이 위식도 역류질환 환자에서 증상의 완화를 위하여 사용하는 omeprazole 용량이 *H. pylori* 감염유무와 관련이 없다는 보고도 있다.[24] 요컨데 이론적으로 위식도 역류질환에서 *H. pylori* 제균은 현재 사용되는 치료법의 효과를 감소시키거나 증상의 재발을 가져올 가능성이 있으나 실제 임상시험에서 이러한 위험성이 입증되지는 못하였다.

산분비 이외에 위식도 역류질환의 중요한 병태생리의 하나인 식도운동성의 이상과 *H. pylori* 감염간의 관련성에 대한 연구는 충분치 않다. 현재까지의 대부분의 결과는 *H. pylori* 와 비정상적인 식도 및 위 운동기능과는 아무런 상관관계가 없다는 것이었다.[43,53,54] 그러나 최근 위식도 역류질환의 중요한 병태생리로 이해되고 있는 일과성 하부식도괄약근이완 (transient lower esophageal sphincter relaxation ; tLESR)과 *H. pylori* 감염과의 연관성에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 보인다.

산분비 억제가 *H pylori*에 감염된 위점막 위축을 촉진하는가?

*H. pylori*에 감염된 사람에서 PPI[55,56]나 H_2RA[57]의 투여 혹은 미주신경절제술[58]로 위산의 분비를 억제하면 위체부 점막에서 염증이 증가하고 *H. pylori*가 전정부에서 위체부쪽으로 이동함은 잘 알려져있지만, 최근까지 산분비 억제가 위점막의 위축이나 장상피화생에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 못했다.[59] 그런데 1996년 Kuipers 등[16]은 역류성 식도염으로 수술적 치료(fundoplication) 후 산분비 억제제를 투여받지 않은 스웨덴 환자 72명과 역류성 식도염으로 omeprazole만을 투여 받은 105명의 네덜란드 환자를 5년간 추적관찰한 결과를 보고하여 큰 관심을 끌었다. 수술을 받은 환자 31명과 omeprazole을 투여받은 환자 59명

에서 *H. pylori* 감염이 있었으나 연구 종료시 오직 omeprazole을 투여받은 환자에서만 위축성 위염이 발생되었다 (30.5%, 18/59). 이러한 결과는 *H. pylori*에 감염된 사람에서 PPI를 장기간 사용함으로써 증가되는 위체부의 위염이 결국에는 위축성 변화를 가져올 수 있음을 의미하는 것이며, 위축성 위염은 위선암의 중요한 위험인자이므로[60] *H. pylori*에 감염된 사람에서 PPI를 장기간 사용하는 것이 위험할 수 있음을 시사한다.

그러나 Kuipers 등의 연구는 중요한 방법론적인 한계를 가지고 있다. 그들의 연구는 네덜란드에서 *H. pylori*에 감염된 위식도역류질환 환자를 대상으로 장기간의 PPI 투여가 위체부 점막에 미치는 영향을 살피는 기술적인 연구(descriptive study)로 시작되었다. 그 후 연구자들은 위식도역류질환으로 수술을 받고 PPI 투여 없이 경과관찰하는 환자 집단을 발견하고 이들을 대조군으로 이용하였다. 따라서 무작위 임상시험(randomized controlled trial)이 아니므로 여러 교란 변수에 의한 비틀림(bias)의 가능성이 크다. 실제로 수술을 받은 환자에 비하여 PPI를 사용한 환자의 평균나이가 9살 가량 많다. 일반적으로 *H. pylori*에 감염된 사람에서 나이에 따라 위점막의 위축은 진행하는 것으로 알려져 있기 때문에[61] 이러한 나이의 차이는 결과해석에 중대한 영향을 미칠 수 있다. PPI군과 수술군이 서로 다른 나라의 환자들이므로 유전적 및 환경적 변수의 영향을 배제할 수 없다. 또한 수술을 받은 환자에서 5년 동안 위축성 변화가 진행된 예가 하나도 없었다는 점도 나이에 따라 위점막의 위축이 진행된다는 일반적인 견해[61]와 일치되지 않는 소견이다. 따라서 Kuipers 등의 연구는 그 결과는 명료하지만 방법론상의 많은 제한점으로 인하여 결론의 신뢰성은 높지 않다고 여겨진다.

2000년에 Kuipers를 포함한 네덜란드의 같은 연구자들은 그들의 주장을 뒷받침하기 위하여 *H. pylori*에 감염되어 있고 omeprazole을 사용하는 역류질환 환자에서 제균요법의 효과를 입증할 전향적인 연구를 시행하여 그 결과를 발표하였다.[62] 무작위 배정 12개월 후 지속적으로 *H. pylori* 감염이 있었던 환자에서는 중성구 침윤을 위주로 하는 활동성 염증이 위체부에서는 증가하고 전정부에서는 감소하였다. 반면 *H. pylori* 감염이 있었으나 성공적으로 제균된 환자에서는 위체부와 전정부 모두에서 급성 및 만성 염증의 소견이 감소되었다. 이러한 결과는 *H. pylori* 제균치료가 장기간의 PPI 사용에 따라 위점막에서 염증의 양상이 변하는 것을 어느 정도 막을 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 그러나 같은 연구에서 위점막의 위축의 정도는 *H. pylori* 제균치료 유무에 따라 차이가 없었기 때문에 연구자들은 *H. pylori*가 PPI 사용시 위축성 위염을 촉진한다는 주장[16]을 뒷받침할 수 있는 증거를 제시하지는 못하였다.

Eissele 등[63]과 Berstad 등[64]의 연구들도 *H. pylori*에 감염된 사람에서 장기간의 lansoprazole투여가 위점막의 위축을 촉진함을 보여주어 omeprazole 뿐만 아니라 모든 PPI가 비슷한 위험을 가지고 있음을 보여주었다 (class effect). 그러나 이들도 무작위배정이 된 연구는 아니므로 비틀림의 가능성을 배제하기 어렵다. 또한 Kuipers 등[16]의 연구에서는 2 내지 3 등급의 위축성 변화의 진행을 보인 환자가 적지 않았던 것과는 달리 이들의 연구에서는 대상환자의 수가 적고 위축이 진행된 환자에서도 위축의 정도가 대부분 1 등급(grade)으로 현저하지 않았다. 비록 위점막의 위축성 변화는 0-3 등급으로 구분되고 있지만 0 등급과 1 등급의 경계는 항상 명확하지 않으므로 0등급에서 1등급으로의 진행이 임상적으로 의의가 있는 뚜렷한 변화인지는 의문이다.

반면 *H. pylori*에 감염된 환자에서 위점막의 변화를 관찰한 다른 연구에서는 *H. pylori* 감염이 위축성 위염이나 장상피화생을 촉진한다는 결과를 보여주지 못하였다. Gaboes 등[65]은 역류성 식도염환자 73명에서 lansoprazole을 5년간 사용하면서 위축성 위염과 장상피화생의 변화를 관찰하였다. *H. pylori*에 감염된 사람에서 장상피화생은 5년 동안 별다른 변화를 보이지 않았으며, 위점막의 위축은 전정부에서는 다소 감소하는 경향을, 위체부에서는 다소 증가하는 경향

을 보였으나 변화의 정도는 매우 적었다. Lundell 등[66]은 같은 문제에 대하여 무작위배정에 따른 임상연구 결과를 발표한 바 있다. 이들의 연구는 앞서 언급한 여러 연구에 비하여 비틀림의 영향을 받을 가능성이 적다. 155명의 위식도역류질환 환자들이 PPI군과 수술군으로 무작위적으로 나누어진 후 3년간 추적관찰되었으며 이들 중 93명이 *H. pylori* 감염이 있었다. 기존의 uncontrolled study의 결과와 달리 PPI군과 수술군 모두에서 위점막의 위축이 다소 진행되는 경향을 보였으나 두 군간의 차이는 없었다. 따라서 이들의 결과는 *H. pylori*에 감염된 환자에서 시간이 진행될수록 위점막의 위축이 진행된다는 기존의 견해[61]와 일치하지만 PPI가 위점막의 위축을 촉진한다는 Kuipers 등[16]의 연구 결과를 재현해 보이지는 못하였다.

요컨데 지금까지 PPI의 사용이 *H. pylori*에 감염된 위점막의 위축을 가져올 수 있다는 우려는 대부분 규모가 작고 비틀림의 가능성이 많은 후향적 연구들의 결과에 기초한 것으로 방법론적으로 우수한 전향적인 연구에서 같은 결과가 입증되지 못하였다.

위식도 역류질환의 치료시 *H pylori*를 제균할 것인가?

위식도역류질환은 만성적인 경과를 보이고 초기 치료에 반응이 있어 증상의 개선이나 식도염이 치유되더라도 재발을 방지하기 위해서는 장기간의 치료가 필요하다.[1,67] PPI로 초기 치료를 성공적으로 마쳤다고 하더라도 PPI 투여를 중지하면 75-92%의 환자가 재발하며, 재발한 환자가 다시 PPI에 반응하였다고 하더라도 또 다시 약제를 중단하면 90% 정도에서 재발한다.[68] 따라서 서구에서는 많은 수의 환자들이 위식도 역류질환으로 인하여 장기간 PPI를 사용하고 있는 실정이며 PPI의 안정성에 대한 논란이 계속되고 있다.[69,70]

PPI를 장기간 사용할 때 유암종(carcinoid tumor)가 발생할 수 있다는 초기의 우려는 많은 임상 경험이 쌓이면서 거의 사라렸다고 할 수 있다.[70] 그러나 앞에서 기술한 바와 같이 장기간 PPI를 사용하였을 때 *H. pylori*에 감염된 사람에서 위축성 위염의 발생이 촉진될 수 있다는 최근의 몇몇 연구 결과에 의하여 *H. pylori*에 감염된 사람에서 PPI의 위험성에 대한 논란이 지속되고 있다. 이러한 해결되지 않은 위험성을 반영하여 가장 최근에 발표된 *H. pylori* 치료 지침인 유럽의 Maastricht 2 consensus report에서는 *H. pylori* 제균이 대부분의 환자에서 위식도 역류질환을 일으키지 않고 기존의 위식도 역류질환을 악화시키지 않는다는 점을 들어 장기간의 강력한 위산억제 치료를 필요로 하는 환자에서 *H. pylori*를 제균하는 것을 권장(advisible)하고 있다.[71] *H. pylori*에 감염되어 있는 환자 중에서 위식도 역류질환과 소화성 궤양이 함께 있는 경우에는 제균치료를 하는 것은 대부분의 전문가에 의하여 추천되고 있다.[11,17] 최근 국내에서 소화성 궤양이 없는 일부 위식도 역류질환 환자에서 위산 분비가 증가된 전정부 위염이 동반된 경우라면 *H. pylori* 제균치료가 필요하다는 견해도 있었다.[17]

그러나 *H. pylori* 제균의 적응증을 넓히는 데는 몇가지 주의할 점이 있다. *H. pylori*를 제균하기 위해서는 위산분비 억제제와 함께 강력한 항생제를 2종 이상 사용해야 하므로 적지 않은 부작용이 발생될 수 있다.[72] 무분별한 항생제의 사용은 *H. pylori*의 여러 약제에 대한 내성균주의 증가를 일으킬 수도 있다.[73] 또한 위식도 역류질환의 증상을 보이는 모든 환자에서 *H. pylori*의 감염 유무을 확인하고 제균치료를 시행하기 위해서는 많은 의료비가 추가적으로 지출되어야 한다. 특히 우리 나라의 위식도 역류질환은 증세가 심한 경우가 서구에 비하여 많지 않으며, 의료보험에서도 2개월 이상의 PPI 사용을 어느 정도 제한하고 있는 실정이므로, 서구에서와 같이 수 개월 이상 장기간 PPI 투여 받는 환자가 많지는 않다. PPI에 의하여 증가된 위체부의 염증은 PPI를 중단하면 비교적 빠른 기간 동안에 다시 감소한다는 보고[74] 도 *H. pylori*에 감염된 사람에서 우리 나라에서와 같이 단기간 PPI를 사용하는 경우에는 그에 따르는 위험

성이 크지 않을 수 있음을 시사한다. 따라서 많은 임상연구를 통하여 위식도 역류질환에서 *H. pylori* 제균 치료가 필요하다는 보다 명확한 증거가 도출되기 전까지 제균 치료를 유보하자는 주장도 계속되고 있다.[18]

결론적으로 위식도 역류질환에서 *H. pylori* 감염이 가지고 있는 의의는 아직 뚜렷하게 규명되어 있지 못하였다고 생각되며, 장기간의 PPI 치료 시 *H. pylori*를 제균해야 하는 지에 대한 연구 또한 아직까지는 미진한 실정으로 판단된다. 그리고 *H. pylori* 감염의 임상적 의의와 위식도 역류질환의 양상이 서구와 우리 나라와는 어느 정도 차이를 보이고 있으므로 서구의 연구결과를 그대로 우리나라에서 적용하는 데는 한계가 있다. 따라서 위식도 역류질환과 *H. pylori* 감염간의 상관관계에 대한 앞으로의 연구 결과들을 추시할 필요가 있으며 특히 국내에서의 보다 많은 임상연구가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999;44(Suppl 2):S1-S16.
2. 전성국, 손정일, 김지은 등. 성인 건강 검진자에서 위식도 역류증상의 빈도. 대한내과학회지 2000;58:145-151.
3. 윤영호, 강영우, 안성훈, 박승국. 최근 역류성 식도염의 유병률 변화. 대한소화기내시경학회지 2001;23:144-148.
4. 이종철. 위식도 역류질환의 치료. 대한소화기내과학회지 2002;41(Suppl 1):31-36.
5. Quigley EMM. Gastroesophageal reflux disease : the role of motility in pathophysiology and therapy. Am J Gastroenterol 1993;88:1649-1651.
6. Sachs G. Gastritis, *Helicobacter pylori*, and proton pump inhibitors. Gastroenterology 1997;112:1033-1036.
7. Metz DC, Kroser JA. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:971-985.
8. O'Connor HJ, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: to treat or not to treat? Scand J Gastroenterol 2001;36:677-682.
9. Kuipers EJ, Meuwissen SG. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2000;118:795-798.
10. Freston JW. Antagonist: Should we eradicate *Helicobacter pylori* before long term antireflux therapy? Gut 2001;49: 616-617.
11. Labenz J. Protagonist: Should we eradicate *Helicobacter pylori* before long term antireflux therapy? Gut 2001;49:614-616.
12. Genta RM. Atrophy, acid suppression and *Helicobacter* infection: a tale of two studies. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11(Suppl 2):S29-S33.
13. Xia HH, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplained triangle. Am J Gastroenterol 1998;93:394-400
14. Vakil NB. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(Suppl 1):47-51.
15. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-1447.
16. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996;334:1018-1022
17. 김영선, 이상우. 위식도 역류질환과 *Helicobacter pylori* 감염의 치료 찬성 의견. 대한소화기내과학회지 2002;41(Suppl 1):69-77.
18. 김재준. 위식도 역류질환과 *Helicobacter pylori* 감염의 치료 반대 의견. 대한소화기내과학회지 2002;41(Suppl 1): 78-83.
19. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998;3:188-194.
20. Werdmuller BFM, Loffeld RJLF. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1997;42:103-105.
21. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux esophagitis: a case-control study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:465-468.
22. Wu JC, Sung JJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. Am J Gastroenterol 1999;94:1790-1794.
23. 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.
24. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EG, et al. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1999;94:884-887.
25. 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.
26. Queiroz DM, Rocha GA, Oliveira CA, Rocha AM, Santos A, Cabral MM, Nogueira AM. Role of corpus gastritis and cagA-positive *Helicobacter pylori* infection in reflux

esophagitis. J Clin Microbiol 2002;40:2849-2853.
27. 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.
28. Manes G, Mosca S, Lacetti M, et al. *Helicobacter pylori* infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1999;34:658-662.
29. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux esophagitis. Gut 1999;45:181-185.
30. Henrik Siman J, Forsgren A, Berglund G, Floren CH. *Helicobacter pylori* infection is associated with a decreased risk of developing oesophageal neoplasms. Helicobacter 2001;6:310-316.
31. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time treands of peptic ulcer and reflux disease. Gut 1998;43:327-333.
32. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998;83:2049-2053.
33. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. Am J Gastroenterol 1998;93:1800-1802.
34. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. Gut 2001;49:335-340.
35. O'Connor HJ, Cunnane K. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease--a prospective study. Ir J Med Sci 1994;163:369-373.
36. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? Am J Gastroenterol 2000;95:914-920.
37. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:45-51.
38. McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000;95:101-105.
39. Ricci C, Vaira D, Rugge M. *Helicobacter pylori* eradication does not cause esophagitis in healthy blood donors: 8 year follow-up. Gut 2002;51(abstr):42A
40. 박철희, 이상우, 김용식 등. *Helicobacter pylori* 제균 치료 후의 내시경적 역류성 식도염의 발생에 대한 연구. 대한 *Helicobacter* 연구학회지 2002;2:61-64.
41. 장현주, 김정한, 홍수지 등. *Helicobacter pylori* 박멸은 역류성 식도염을 악화시키는가? 대한소화기학회지 2002;39:88-92.
42. Kim N, Lim SH, Lee KH. No protective role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of reflux esophagitis in patients with duodenal or benign gastric ulcer in Korea. Dig Dis Sci 2001;46:2724-2732.
43. 박효진. 병태생리. In: 대한소화관운동학회 총서 4. 위식도 역류질환. 진기획. 2002;21-39.
44. Verdu EF, Armstrong D, Frazer R, et al. Effect of *Helicobacter* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. Gut 1995;36:539-543.
45. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U. et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996;110:725-732.
46. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. Gastroenterology 1999;117:11-16.
47. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. Gastroenterology 1999;116:239-247.
48. Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus evaluation of 24-h pH monitoring. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:155-162.
49. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol 1997;92:576-581.
50. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Effect of curing *Helicobacter pylori* infection on intragastric acidity during treatment with ranitidine in patients with duodenal ulcer. Gut 1997;41:33-36.
51. 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.
52. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:915-920.
53. Shirota T, Kusano M, Kawamura O, Horikoshi T, Mori M, Sekiguchi T. *Helicobacter pylori* infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. J Gastroenterol 1999;34:553-559.
54. Zerbib F, Bicheler V, Leray V, Joubert M, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. *H. pylori* and transient lower esophageal sphincter relaxations induced by gastric distension in healthy humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;281:G350-6.
55. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppression therapy: implications for long-term safety. Am J Gastroenterol 1995;90:1401-1406.
56. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori during treatment with omeprazole. Gut 1995;36:12-16.
57. Jonsson KA, Strom M, Bodemar G, Norrby K. Histologic changes in the gastroduodenal mucosa after long-term medical treatment with cimetidine or parietal cell vagotomy in patients

with juxtapyloric ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1988; 23:433-441.
58. Peetsalu A, Maaroos HI, Sipponen P, Peetsalu M. Long-term effect of vagotomy on gastric mucosa and Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol Suppl 1991; 186:77-83.
59. Freston JW. Long-term acid control and proton pump inhibitors: Interactions and safety issues in perspective. Am J Gastroenterol 1997;92(suppl):51S-57S
60. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990;50:4737.
61. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Peitz U, Malfertheiner P. Role of aging in the expression of *Helicobacter pylori* gastritis in the antrum, corpus, and cardia. Scand J Gastroenterol 1999;34:138-143.
62. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut 2000;46:615-621.
63. Eissele R, Brunner G, Simon B, et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. Gastroenterology 1997;112:707-717
64. Berstad AE, Hatlebakk JG, Maartmann-Moe H, et al. *Helicobacter pylori* gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole. Gut 1997;41:740-747
65. Geboes K, Dekker W, Mulder CJ, Nusteling K. Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease: clinical efficacy and influence on gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1819-1826.
66. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Gastroenterology 1999;117:319-326.
67. 이준성. 치료의 전략. 대한소화관운동학회지 2001;7:340-354.
68. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists for the prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 1997;92:2179-2187.
69. Solvell L. The clinical safety of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989;24(Suppl 166):106-110.
70. Freston JW. Long-term acid control and proton pump inhibitors: interactions and safety issues in perspective. Am J Gastroenterol 1996;92:51S-57S.
71. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(Suppl 2):S3-S7.
72. 대한 *Helicobacter* 연구회. 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. 대한소화기학회지 1998;32:275-289.
73. 정정환, 김재준, 김영호, 이풍렬, 이종철. 한국에서의 *Helicobacter pylori* 균주의 metronidazole, clarithromycin, tetracycline 내성에 대한 분석. 대한 *Helicobacter* 연구학회지. 2002;1:57-60.
74. Solcia E, Fiocca R, Villani L, et al. Effects of permanent eradication or transient clearance of *Helicobacter pylori* on histology of gastric mucosa using omeprazole with without antibiotics. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl 215):105-110.