

한국인에서 근거 기반의 헬리코박터 파일로리 진단 및 치료 임상진료지침 개정안 2025

방창석¹, 강승주², 임현철³, 김승한⁴, 이문원⁵, 남수연⁶, 태정현⁷, 김성은⁸, 김승영⁹, 정혜경⁷, 김범진¹⁰, 최미영¹¹, 정훈용¹², 김병욱¹³; 대한상부위장관·헬리코박터학회

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교병원 강남센터 내과², 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 내과학교실³, 고려대학교 의과대학 구로병원 내과학교실⁴, 부산대학교 의과대학 내과학교실⁵, 경북대학교 의과대학 내과학교실⁶, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실⁷, 고신대학교 의과대학 내과학교실⁸, 고려대학교 의과대학 안산병원 내과학교실⁹, 중앙대학교 의과대학 내과학교실¹⁰, 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구본부¹¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과¹², 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과¹³

Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea: 2025 Revised Edition

Chang Seok Bang¹, Seung Joo Kang², Hyunchul Lim³, Seung Han Kim⁴, Moon Won Lee⁵, Su Youn Nam⁶, Chung Hyun Tae⁷, Sung Eun Kim⁸, Seung Young Kim⁹, Hye-Kyung Jung⁷, Beom Jin Kim¹⁰, Miyoung Choi¹¹, Hwoon-Yong Jung¹², Byung-Wook Kim¹³; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine¹, Chuncheon; Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center², Seoul; Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine³, Yongin; Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine⁴, Seoul; Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine⁵, Busan; Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University⁶, Daegu; Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine⁷, Seoul; Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine⁸, Busan; Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine⁹, Seoul; Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine¹⁰, Seoul; Division of Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency¹¹, Seoul; Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹², Seoul; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹³, Seoul, Korea

Received April 14, 2026. Revised May 11, 2026. Accepted May 12, 2026.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2026. Korean Society of Gastroenterology.

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

Correspondence to: Byung-Wook Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5908, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: gastro@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-4954>

Financial support: None.

Conflict of interest: Sung Eun Kim, a contributing editor of the Korean Journal of Gastroenterology, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article. All Development Committee members submitted conflicts of interest prior to participation. Members with identified conflicts were excluded from voting on the relevant recommendations.

This article is being published jointly in the *Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, the *Korean Journal of Gastroenterology*, and *Helicobacter*.

Since the 2020 Korean guidelines for *Helicobacter pylori* treatment, clarithromycin resistance rates have risen from 17.8% to 33.3%, dual-priming oligonucleotide-based polymerase chain reaction-guided tailored therapy has been adopted, and potassium-competitive acid blockers (P-CABs) have become available. This fourth revision addressed these changes. Nine key questions were addressed through systematic review and meta-analysis. Thirteen recommendations were evaluated using a modified Delphi process involving 64 experts. Twelve recommendations achieved a first-round consensus; one required revision and achieved 73.9% agreement. Key changes included: 1) a dual-pillar strategy of tailored therapy and empirical quadruple therapy; 2) restricted use of empirical clarithromycin-based triple therapy under specific conditions; 3) removal of sequential therapy; 4) use of P-CABs as alternatives to proton pump inhibitors; 5) expansion of eradication indications to include gastric cancer prevention in *H. pylori* gastritis and regression of hyperplastic polyps ≤ 10 mm; and 6) positioning of bismuth quadruple therapy as a conditionally recommended first-line empirical option, with preference for reservation as salvage therapy, and introduction of modified bismuth quadruple therapy (addition of bismuth to conventional regimens) as an additional first-line empirical option. The revised guidelines provide updated evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection, reflecting the rapidly changing antibiotic resistance landscape and the introduction of new diagnostic and therapeutic tools in Korea. These guidelines aim to assist clinicians, patients, policymakers, and medical educators in optimizing *H. pylori* management. They may differ from the current medical insurance standards and will be further revised based on emerging evidence. (Korean J Gastroenterol 2026;86:156-192)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Clinical practice guideline; Antibiotic resistance; Tailored therapy; Potassium-competitive acid blockers

서론

1. 배경

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, 이하 *H. pylori*) 감염은 한국 인구의 약 50%가 감염되어 있는 흔한 만성 세균 감염으로,¹⁻³ 만성 위염, 소화성 궤양, 위 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종 및 위선암(gastric adenocarcinoma)의 원인이다.⁴ 국내 전국 다기관 혈청학적 연구에 따르면 *H. pylori* 유병률은 1998년 66.9%에서 2015–2016년 51.0%로 감소 추세이며,^{1,2} 이중 프라이머 올리고뉴클레오타이드 중합효소연쇄반응(dual priming oligonucleotide-polymerase chain reaction, DPO-PCR) 기반 전국 다기관 연구에서도 2015–2018년 50.5%로 유사한 결과를 보였으나,³ 서구에 비하면 여전히 높은 수준이다. *H. pylori* 제균 치료는 위암 발생 위험을 감소시키며, 위암 예방과 소화성 궤양 관리에 중요한 역할을 한다.⁵⁻⁷ 그러나 기존 치료법의 효능이 최근 수년간 지속적으로 감소하고 있다.⁸

2020년 개정된 국내 진료지침은 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), 클레리스로마이신(clarithromycin), 아목시실린(amoxicillin)으로 구성된 14일 클레리스로마이신 포함 3제요법을 1차 경험적 치료로 권고하였다.^{9,10} 그러나 현재 이 요법의 제균 성공률은 intention-to-treat (ITT) 분석에서 66.9% (95% CI, 63.1–70.5%)에 불과하여, 1차 치료 권고 기준인 ITT 80%에 미달하고 있다.¹¹ 전국 20개 의료기관 34,139명을 대상으로 한 3제요법 제균 성공률의 시대별 분석에서도 2009년 이전 ITT 79.8%, 2010–2019년 76.1%, 2020년 이후 67.0%로 유의한 감소가 확인되었다($p < 0.001$).¹¹

이러한 제균 성공률 저하의 주된 원인은 항생제 내성의 증가이다. 2017–2018년 전국 15개 기관 배양 기반 조사에서 클레리스로마이신 내성률은 17.8%였으나,¹² 같은 시기 DPO-PCR 기반 전국 138개 기관 분석에서는 28.3%로 보고되었다.³ 대한상부위장관·헬리코박터학회 주도의 2021–2023년 *H. pylori* 제균 치료 레지스트리(K-Hp-Reg, 전국 66개 기관, 7,451명) 자료에서는 배양 기반 33.3%, PCR 기반 31.3%로 더욱 상승하였다.¹³ 단일 기관 20년(2003–2022년) 추적 연구에서도 클레리스로마이신 내성은 16.1%에서 31.0%로, 레보플록사신(levofloxacin) 내성은 4.5%에서 37.0–62.2%로, 다제내성(2개 이상 항생제 내성)은 1.4%에서 37.1%로 증가하였다.¹⁴ 이러한 클레리스로마이신 내성률의 증가는 국제 진료지침에서 경험적 3제요법을 권고하지 않는 기준인 15%를 크게 상회한다.^{15,16}

대한상부위장관·헬리코박터학회에서는 1998년 *H. pylori* 치료 진료지침을 발표한 이후,^{7,17} 2013년 개정안,⁸ 2020년 개정안^{9,10}을 출간하였다. 2020년 진료지침은 3제요법, 비스무트 4제요법(bismuth quadruple therapy, BQT), 순차치료, 동시치료, 메트로니다졸(metronidazole) 포함 3제요법 등 다수의 경험적 치료법을 병렬적으로 제시하였다.^{9,10} 이후 3제요법의 제균 성공률이 지속적으로 저하되고, DPO-PCR 기반 맞춤 치료가 임상에 도입되었으며,^{18,19} 칼륨경쟁적위산분비억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)가 PPI의 대안으로 사용 가능하게 되는 등 제균 치료와 관련된 주요 변화가 있었다.^{20,21} 이에 기존의 병렬적 치료 방법 제시에서 벗어나, 맞춤 치료(tailored therapy)와 경험적 4제요법(pragmatic empirical quadruple therapy)을 두 개의 주 축으로 하는 치료 전략의 전환을 반영하고자 가이드라인의 개정을 결

정하였다.

특히, 2020년 진료지침에서 1차 치료 선택지로 제시되었던 순차요법과 메트로니다졸 포함 3제요법은 본 개정안에서 제외하였다. 순차요법은 복잡한 투약 순서로 인한 낮은 복약 순응도, 클래리스로마이신과 메트로니다졸에 모두 노출되어 구제요법 선택이 어려워지는 점, 그리고 전국 무작위 대조 시험에서 동시치료 및 비스무트 4제요법 대비 낮은 제균 성공률이 확인된 점¹¹ 등을 근거로 제외하였다. 메트로니다졸 포함 3제요법은 국내 메트로니다졸 내성률이 29.5%로 높은 상황에서¹² 경험적 사용 시 적절한 제균 성공률을 기대하기 어렵고, 1차 치료에서 메트로니다졸에 노출될 경우 표준 2차 구제요법인 비스무트 4제요법의 효능이 감소할 가능성이 있어 제외하였다.¹³

구체적으로 본 개정안은 다음의 4가지 사항을 중심으로 근거를 분석하였다: (1) PCR 기반 항생제 감수성 검사에 근거한 맞춤 치료, (2) P-CAB의 도입, (3) 비스무트 기반 요법의 강화, (4) 위암 예방 및 과형성용종(hyperplastic polyp)을 포함한 제균 치료 적응증의 확대이다.

2. 목적

본 진료지침은 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료에 관한 최신 근거를 체계적으로 분석하여, 한국의 임상 환경에 적합한 근거 기반의 권고안을 제시하는 것을 목적으로 한다. 구체적으로, *H. pylori* 제균 치료가 필요한 임상 적응증을 정의하고, 1차 치료법 및 구제요법을 제시함으로써 제균 성공률을 높이고 불필요한 항생제 사용을 줄이고자 한다. DPO-PCR 기반 맞춤 치료와 P-CAB 기반 요법에 대한 근거를 평가하고, 기존 경험적 치료법과의 비교를 통하여 적절한 적용 방안을 제안함으로써 제균 치료를 최적화하는 것을 목적으로 한다.

본 진료지침의 권고안은 개별 환자의 임상 상황에 따라 담당 임상과의 판단 하에 적용되어야 하며, 현행 건강보험 급여 기준과는 차이가 있을 수 있다. 임상진료지침은 진료 현장에서 임상 의사결정을 돕기 위한 참고 자료로서의 성격을 가지며, 건강보험심사평가원의 심사 기준이나 보험 급여 결정의 근거로 사용되어서는 안 된다. 이는 국제적으로도 임상진료지침과 보험 급여 결정은 별개의 과정으로 운영되는 것이 원칙이며, 세계보건기구(World Health Organization, WHO), 미국(American Medical Association, AMA), 유럽 등 주요 국가에서도 임상진료지침이 보험 급여 심사의 직접적 기준으로 사용되지 않는 것과 같은 맥락이다.

3. 대상 인구집단 및 사용 대상자

본 진료지침의 대상 인구집단은 *H. pylori* 감염이 확인되었거나 내시경 검사나 병력을 고려할 때 감염이 의심되는 성인(18세 이상) 환자이다. 소아 및 청소년(18세 미만), 임신부는

별도의 치료 고려가 필요하므로 본 진료지침의 직접 적용 대상에서 제외한다. 본 진료지침의 사용 대상자는 *H. pylori* 감염 및 연관 질환 환자를 진료하는 1, 2, 3차 의료기관의 임상의(소화기내과, 내과, 가정의학과 전문의, 일반의 및 전공의), 진단검사의학과 의사, 간호사, 약사, 의과대학 학생, 보건정책 결정자, 그리고 환자 및 일반인이다. 다만 DPO-PCR 기반 맞춤 치료 등 특정 검사의 가용 여부에 따라 권고안의 적용에 차이가 있을 수 있으며, 이에 대한 고려를 각 권고안의 본문에서 기술하였다.

1차 의료기관의 임상의는 *H. pylori* 감염의 초기 진단, 1차 제균 치료의 선택 및 처방, 치료 후 제균 확인 검사의 시행에 본 지침을 활용할 수 있다. 특히 DPO-PCR 검사가 가용한 경우에는 클래리스로마이신 내성 검사 결과에 기반한 맞춤치료를, 가용하지 않은 경우에는 경험적 4제요법(동시치료, 비스무트 4제요법, 변형된 비스무트 4제요법)의 선택에 본 지침의 권고안을 적용할 수 있다. 약제 사용 이력 조회시스템(Drug Utilization System, DUR)을 활용한 마크로라이드(macrolide) 노출력 확인도 항생제 선택에 참고할 수 있다.

2, 3차 의료기관의 소화기내과 전문의는 상기 1차 치료 권고안의 적용에 더하여, 1차 치료 실패 환자에 대한 구제요법의 선택, 항생제 감수성 검사(배양 또는 PCR) 기반의 맞춤 구제요법 설계, 그리고 2회 이상 치료 실패 환자의 전문 거점 병원 의뢰 판단에 본 지침을 활용할 수 있다. 내시경 시행 시 조직 검체의 PCR 검사 의뢰 및 결과 해석에도 본 지침의 진단 관련 권고안(권고문 3)이 적용된다.

진단검사의학과 의사는 DPO-PCR 및 염기서열 분석 검사의 시행, 결과 보고, 내성 변이(23S rRNA A2142G, A2143G 등) 해석, 그리고 배양 기반 항생제 감수성 검사의 표준화에 본 지침의 진단 관련 근거를 참고할 수 있다.

간호사는 제균 치료의 복약 지도, 치료 순응도 관리, 이상반응 모니터링, 그리고 치료 후 제균 확인 검사(요소호기검사 등)의 시행 및 환자 교육에 본 지침을 활용할 수 있다.

약사는 제균 요법의 처방 검토, 약물 상호작용 확인, 복약 상담, 그리고 P-CAB과 PPI 간의 대체 가능성에 대한 정보 제공에 본 지침의 권고안을 참고할 수 있다. 특히 비스무트 제제의 복용법, 메트로니다졸 및 테트라사이클린의 용법·용량, 리파부틴의 이상반응 모니터링 등에 대한 실무적 지침으로 활용할 수 있다.

의과대학 학생은 *H. pylori* 감염의 역학, 진단, 치료의 근거 기반 접근법과 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법론에 따른 진료지침 개발 과정의 학습 자료로 본 지침을 활용할 수 있다.

보건정책 결정자는 *H. pylori* 제균 치료 관련 건강보험 급여 기준의 수립, PCR 기반 내성 검사의 급여 확대, 항생제

내성 감시 체계의 구축, 그리고 전국 거점병원 네트워크 운영 정책의 근거 자료로 본 지침을 참고할 수 있다.

환자 및 일반인은 *H. pylori* 감염의 의미, 제균 치료의 필요성과 기대 효과, 치료 과정에서 예상되는 이상반응, 복약 순응의 중요성, 그리고 치료 실패 시 추가 치료 옵션에 대한 이해를 위해 본 지침의 내용을 참고할 수 있다.

본 개정안은 근거 기반의 갱신(evidence-based update)에 초점을 맞추어 9개 핵심질문에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였으며, 이전 진료지침과 비교하여 변경이 필요한 사항을 중심으로 핵심질문을 도출하였다. 따라서 *H. pylori* 감염의 일반적 진단법(요소호기검사, 대변항원검사, 신속요소분해효소검사, 조직검사, 혈청항체검사 등)의 적응 및 해석, PPI 또는 항생제 복용 중단 후 검사 시행 시기, 제균 치료 완료 후 최소 4주 이상 경과 후 요소호기검사 또는 대변항원검사를 통한 제균 확인의 필수성, 소화성 궤양, 조기위암의 내시경 절제 이후, MALT 림프종 등 고전적 제균 적응증에 대한 권고, 폐니실린 알레르기 환자에서 아목시실린을 포함하지 않는 비스무트 4제요법 또는 클래리스로마이신과 메트로니다졸 기반 요법의 우선 고려 및 알레르기 병력의 정확한 확인 등은 본 개정안에서 별도의 핵심질문으로 다루지 않았으나, 이는 이들 사항이 이전 진료지침의 권고에서 변경된 바 없이 임상 진료에서 그대로 준수되어야 하는 원칙이기 때문이다.⁷⁻¹⁰

본 론

1. 개발 방법

본 진료지침의 개발그룹은 대한의학회(Korean Academy of Medical Sciences, KAMS)-환자중심 의료기술 최적화 연구사업단(Patient-Centered Clinical Research Coordinating Center, PACEN) 진료지침 개발 프로토콜 version 1.0에 근거하여 사전에 작성된 프로토콜에 따라 개발을 수행하였으며 이는 해당 프로토콜 부록1에 수록된 “한국인에서 근거 기반의 *H. pylori* 진단 및 치료 임상진료지침 2025 운영약관”을 준수하였다.

1) 조직 구성

본 진료지침의 개정은 대한상부위장관·헬리코박터학회 주도하에, 대한소화기학회, 대한내과학회, 대한소화기내시경학회, 대한소화기기능성질환·운동학회 등이 참여하는 다학제 팀으로 수행되었다. 운영위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회 이사장 및 집행부로 구성되어 개발 전략 수립, 위원 선정, 예산 승인을 담당하였다. 개발위원회는 *H. pylori* 관련 전문가인 소화기내과 전문의 10명으로 구성되어 핵심질문 도출, 체계적 문헌 고찰, 메타분석, 권고안 초안 작성을 수행하

였다. 방창석(위원장), 강승주(간사), 남수연, 김성은, 김승영, 김승한, 임현철, 태정현, 이문원, 정혜경; 총괄 책임자 김병욱. 방법론 전문가로 한국보건의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, NECA) 최미영 박사가 개발위원회의 공식 구성원으로서 체계적 문헌 검색, 질 평가,^{22,23} GRADE 방법론 적용에 관한 자문 및 문헌 검색을 수행하였다.²⁴ 1차 의료기관의 관점을 반영하기 위하여 강원특별자치도 의사사회와 대한가정의학회에서 추천한 자문위원이 현장 적용성에 대한 의견을 제공하여 현장 적용 가능성을 높이고자 하였다. 외부 검토는 강원특별자치도 의사사회, 대한가정의학회, 대한진단검사의학회, 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회, 대한내과학회, 광주전남내과의사회에서 추천받은 8명의 전문가에게 의뢰하였다. 자문위원회는 운영위원회 및 개발실무위원회와는 독립적으로 구성되어 외부 방법론 전문가를 포함하였다.

2) 이해관계 상충 관리

모든 개발위원은 진료지침 개발 과정에 참여하기 전에 이해관계 상충(conflict of interest, COI) 선언서를 작성하였다. COI 선언 항목은 다음의 5가지를 포함하였다: (1) 자문료 또는 강연료 수령 여부, (2) 산업체 연구비 수령 여부, (3) 주식 또는 지분 보유 여부, (4) 관련 기업 직위 보유 여부, (5) 특허, 상표권, 로열티 등 지적재산권 보유 여부. COI가 확인된 위원은 해당 권고안의 투표에서 제외하였다. 본 진료지침 개발을 위한 재정 지원은 국립보건연구원 연구용역과제(RS-2025-02304642, “DPO-PCR 기반의 클래리스로마이신 내성 유무에 따른 *H. pylori* 제균 치료의 최적 맞춤 치료법 확립”)에서 제공되었으며, 이외 학회나 다른 재원으로부터의 지원은 없었다. 재정지원자의 입장이 진료지침 개발 과정이나 최종 권고에 영향을 미치지 않았다. 전체 개발위원 10명 및 운영위원회 위원 전원이 COI 선언서를 제출하였으며, 5개 항목(자문료/강연료, 산업체 연구비, 주식/지분, 관련기업 직위, 지적재산권)에 대하여 조사한 결과, 모든 위원에서 이해관계 상충에 해당하는 사항이 없는 것으로 확인되었다. 이해상충위원회가 COI 선언 내용을 독립적으로 검토하여 이를 확인하였다.

3) 환자 및 일반인의 관점과 선호도

이전 개정안(2020년)에서 수행한 구조화된 설문조사 결과를 참고하였다.⁹ 당시 위장 질환 관련 국내 최대 인터넷 커뮤니티를 통하여 총 233명(여성 64.4%, *H. pylori* 양성 57.5%)이 응답하였으며, 헬리코박터 감염을 진단받은 성인 중 86.7%가 치료 의향을 보였다. 제균 치료를 원하는 이유는 위암 예방(44.6%), 위장 증상 호전(28.8%), 전염 우려(9.9%) 순이었고, 가장 걱정스러운 점은 약제 부작용(80.3%)이었다. 치

료 비용 부담은 8.2%로 낮았다.⁹

본 개정안에서는 공청회(2025년 12월 20일)에 일반인 10명(여성 8명, 남성 2명, 연령 25-73세)을 초청하여 권고안에 대한 의견을 직접 청취하였다. 일반인 참여자들의 의견은 각 권고안의 권고강도 결정 시 GRADE Evidence-to-Decision 프레임워크에 따라 환자의 가치와 선호도 항목에 반영하였다. 공청회에서 발표된 각 권고안에 대하여 일반인 참여자 전원이 동의를 표하였다. 공청회 종료 후 참여한 일반인 모두에게 개별적으로 각 권고안의 내용을 다시 설명한 뒤, 수정 또는 보완이 필요한 사항이 있는지를 확인하였으나, 특이 사항은 제기되지 않았다.

4) 핵심질문 도출

9개의 핵심질문(key question, KQ)을 도출하였으며, 각 핵심질문은 PICO (population, intervention, comparison, out-

come) 형식으로 구조화하였다(Table 1).

5) 문헌 검색

각 핵심질문에 대하여 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 2020년 진료지침에 포함되었던 핵심질문(KQ 1, 5, 6, 7, 9)은 개정(update) 방식으로, 이전 진료지침의 검색 시점(2019년) 이후 발표된 문헌을 추가 검색하여 기존 근거를 갱신하였다. 새로 도입된 핵심질문(KQ 2, 3, 4, 8)은 신규 제정(de novo) 방식으로 기간에 제한을 두지 않고 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 문헌 검색은 중앙대학교 의과대학 도서관에서 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed 및 KMBASE 데이터베이스를 이용하여 2024년 11월까지 출간된 문헌을 대상으로 수행하였다.

문헌 선정 기준은 다음과 같다: (1) 성인을 대상으로 한 연구, (2) 영어 또는 한국어로 기술된 문헌, (3) 무작위 대조군

Table 1. Key Questions and PICO Framework

KQ	Key question	Population (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)	Method
1	Does <i>H. pylori</i> eradication in patients with <i>H. pylori</i> gastritis help prevent gastric cancer?	Patients with <i>H. pylori</i> gastritis	Eradication therapy	No treatment/placebo	Gastric cancer incidence, gastric cancer mortality, all-cause mortality	Update
2	Does <i>H. pylori</i> eradication in patients with <i>H. pylori</i> gastritis and hyperplastic polyps help treat or prevent polyp recurrence?	<i>H. pylori</i> gastritis + hyperplastic polyps	Eradication therapy	No treatment	Polyp regression rate, recurrence rate	De novo
3	Is PCR an appropriate method for <i>H. pylori</i> diagnosis and antibiotic susceptibility testing?	Patients with suspected <i>H. pylori</i> infection	DPO-PCR	Culture/susceptibility testing	Diagnostic accuracy, resistance prediction accuracy	De novo
4	Is tailored therapy based on clarithromycin resistance testing effective as first-line <i>H. pylori</i> eradication?	Patients with <i>H. pylori</i> infection	Tailored therapy	Empirical therapy	Eradication rate, adverse events	De novo
5	Is concomitant therapy effective as first-line empirical treatment for <i>H. pylori</i> infection?	Patients with <i>H. pylori</i> infection	Concomitant therapy	Sequential therapy/clarithromycin-containing TT	Eradication rate, adverse events	Update
6	Can bismuth quadruple therapy be used as first-line empirical treatment for <i>H. pylori</i> infection?	Patients with <i>H. pylori</i> infection	Bismuth quadruple therapy	Sequential therapy/concomitant therapy	Eradication rate, adverse events, adherence	Update
7	Is 14-day clarithromycin-containing triple therapy effective as first-line <i>H. pylori</i> eradication?	Patients with <i>H. pylori</i> infection	14-day clarithromycin-containing TT	Other first-line regimens	Eradication rate, adverse events	Update
8	Can P-CAB-based antibiotic combination therapy replace PPI-based therapy?	Patients with <i>H. pylori</i> infection	P-CAB-based regimen	PPI-based regimen	Eradication rate, adverse events	De novo
9	What is the effective salvage therapy after <i>H. pylori</i> eradication failure?	Patients who failed first-line eradication	Salvage therapy	Other salvage regimens	Eradication rate, adverse events	Update

KQ, key question; P, population; I, intervention; C, comparison; O, outcome; DPO-PCR, dual-priming oligonucleotide-based multiplex polymerase chain reaction; TT, triple therapy; P-CAB, potassium-competitive acid blocker; PPI, proton pump inhibitor.

연구(randomized controlled trial, RCT), 체계적 문헌 고찰 및 메타분석, 관찰 연구, (4) 주요 결과 (제균 성공률, 부작용 빈도, 증상 호전, 위암 발생 등)가 보고된 연구.

문헌 제외 기준은 다음과 같다: (1) 소아 및 청소년을 대상으로 한 연구, (2) 주요 결과가 보고되지 않은 연구, (3) 영어나 한국어 이외의 언어로 기술된 문헌, (4) 중복 게재된 연구, (5) 원문 확보가 불가능한 경우, (6) 전문가 의견, 증례보고, 서술적 종설, 진료지침.

각 핵심질문에 대한 문헌선택 과정은 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) 흐름도로 제시하였다(Supplementary Fig. 1).

6) 문헌의 질 평가

선정된 RCT는 Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) 도구를 이용하여,²² Non-RCT는 Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)를 이용하여 비뚤림 위험을 평가하였다.²³ 두 명의 독립적인 평가자가 각 문헌의 질을 평가하였으며, 의견이 일치하지 않는 경우 위원장의 조정 하에 합의를 도출하였다.

7) 근거 합성

가능한 경우 RevMan 또는 R 소프트웨어를 이용하여 메타 분석을 시행하였다. 이분형 변수는 위험비(risk ratio, RR) 또는 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)를 산출하였으며, 이질성은 I^2 통계량으로 평가하였다. $I^2 > 50\%$ 인 경우 변량효과모형(random-effects model)을 적용하였다.

8) 근거수준 및 권고강도 결정

GRADE 방법론을 적용하여 각 핵심질문에 대한 근거수준과 권고강도를 결정하였다.²⁴ GRADEpro GDT 소프트웨어를 이용하여 근거 프로파일(evidence profile) 및 Summary of Findings (SoF) 테이블을 작성하였다. 근거수준은 4단계로 분류하였다(Table 2). 권고강도는 근거수준, 이득과 위해의 균형, 환자의 가치와 선호도, 자원의 이용을 종합적으로 고려하여 결정하였다(Table 3).

9) 전문가 합의(수정 델파이법)

권고안 초안에 대하여 수정 델파이법(modified Delphi method)을 이용한 전문가 합의를 시행하였다. 다학제 전문가 패널 64명을 대상으로 1차 온라인 투표를 시행하였으며(6점 리커트 척도, 동의율 2/3 이상 시 합의 도달로 간주), 합의에 도달하지 못한 권고안에 대해서는 2025년 12월 20일 오프라인 공청회에서 토론 후 수정 2차 투표를 시행하였다. 공청회에는 대한소화기학회, 대한내과학회, 대한소화기내시경학회, 대한위대장내시경학회, 대한진단검사의학회, 대한가정의학회 등 6개 관련 학회에서 추천한 외부 전문가 8명이 참여하여 다학제 합의를 보장하였다.

이와 별도로, 공청회 이전에 외부 자문 단계를 운영하여 진료지침 개발에 참여하지 않은 8명의 자문 위원으로부터 1차 설문 형식으로 임상 현장 의견을 수렴하였다. 자문 위원 및 외부 검토위원의 추천 기관 목록, 1차 설문 결과 요약, 공청회 외부 전문가 명단 등 세부 사항은 Supplementary Material에 제시하였다.

Table 2. Level of Evidence

Level of evidence	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Table 3. Strength of Recommendation

Strength of recommendation	Definition	Phrasing
Strong	Benefits clearly outweigh harms; recommended in most clinical situations	"...is recommended"
Weak	Benefits and harms are closely balanced or may vary by clinical situation or patient/societal values	"...is suggested" or "...may be considered"
Strong against	Harms clearly outweigh benefits; use is not recommended	"...is not recommended"
Weak against	Harms may outweigh benefits but may vary by situation	"...is suggested not to be performed"

10) 내부 및 외부 검토

개발위원회에서 작성한 권고안 초안에 대하여 위원 상호간 교차 검토와 운영위원회의 전체적 균형성·용어 통일성 검토를 시행하였다(Supplementary Table 1). 이후 진료지침 개발에 직접 참여하지 않은 8명의 외부 검토위원에게 구조화된 검토 양식을 이메일로 배포하여 각 권고안의 임상적 타당성, 근거와 권고의 연결 적절성, 실행 가능성, 환자 가치 반영 여부를 평가받았으며, 동일한 다학회 전문가가 공청회 토론에도 참여하여 최종 권고안 확정에 기여하였다(Table 4). 외부 검토위원 추천 기관과 평가 결과 요약은 Supplementary Material에 제시하였다.

11) 보급 및 확산 계획

본 진료지침은 학술지 게재, 대한상부위장관·헬리코박터학회 및 대한내과학회 홈페이지 배포, 대한의학회 임상진료지침 정보센터 등록, 학술대회 심포지엄을 통하여 보급한다. 주요 촉진 요인으로는 DPO-PCR 급여 적용, 국가암검진을 통한 위 내시경 확대, P-CAB 국내 허가가 있으며, 장애 요인으로는 1차 의료기관의 DPO-PCR 접근성 제한, 비스무트 4제요법의 복잡한 복용법, 권고안과 급여 기준의 불일치가 있다(Supplementary Material).

진료지침 실행 정도는 K-Hp-Reg 및 건강보험심사평가원 자료를 활용한 7개의 핵심 지표로 모니터링할 예정이다. 보조

Table 4. Summary of Recommendations

Statement	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	Expert agreement
1	<i>H. pylori</i> eradication therapy is suggested for the prevention of gastric cancer in patients with <i>H. pylori</i> gastritis.	Weak	Moderate	95.3% (61/64)
2	<i>H. pylori</i> eradication therapy is suggested for patients with confirmed <i>H. pylori</i> infection and gastric hyperplastic polyps ≤ 10 mm, to achieve polyp regression or size reduction.	Weak	Low	81.3% (52/64)
3	PCR or sequencing-based testing is suggested for <i>H. pylori</i> infection diagnosis and antibiotic resistance detection to guide first-line treatment selection.	Weak	Very low	95.3% (61/64)
4-1	Tailored therapy based on clarithromycin resistance testing (antibiotic susceptibility testing) is recommended as first-line eradication therapy for <i>H. pylori</i> infection.	Strong	Moderate	96.9% (62/64)
4-2	Based on clarithromycin resistance testing, 10-day BQT is recommended for resistant strains, and 7-day clarithromycin-based triple therapy for susceptible strains.	Strong	Moderate	84.4% (54/64)
5	Ten-day concomitant therapy is recommended as first-line empirical eradication therapy for <i>H. pylori</i> infection.	Strong	High	68.8% (44/64)
6-1	Ten to 14-day BQT may be used as first-line empirical eradication therapy for <i>H. pylori</i> infection.	Weak	Moderate	71.9% (46/64)
6-2	BQT is associated with higher adverse event rates and potential utility as salvage therapy; its use as first-line therapy is suggested when other eradication regimens cannot be used.	Weak	Expert consensus	84.4% (54/64)
7	Clarithromycin-based triple therapy may be used in a limited fashion when antibiotic susceptibility testing is unavailable and regional clarithromycin resistance is expected to be below 15%.	Weak	Moderate	Revised consensus 73.9% (34/46)
8	P-CAB-based antibiotic combination therapy may substitute for PPI-based antibiotic combination therapy as first-line eradication treatment for <i>H. pylori</i> infection.	Strong	Moderate	98.4% (63/64)
9-1	Ten to 14-day BQT is recommended as second-line eradication therapy when clarithromycin-based triple therapy or concomitant therapy has failed.	Strong	Moderate	100% (64/64)
9-2	When BQT has failed as first-line or second-line therapy, rifabutin-based triple therapy or modified BQT incorporating previously unused antibiotics may be considered. Levofloxacin-based therapy may be attempted in a limited fashion, considering regional resistance patterns.	Weak	Very low	89.1% (57/64)
9-3	Referral to a specialized <i>H. pylori</i> center capable of antibiotic susceptibility testing-guided tailored therapy is suggested when two or more lines of eradication therapy have failed.	Weak	Expert consensus	81.3% (52/64)

P-CAB, potassium-competitive acid blocker; PCR, polymerase chain reaction; BQT, bismuth-based quadruple therapy; PPI, proton pump inhibitor.

자료(의사결정 흐름도, 요약 포켓 카드, 환자 교육 책자, 의료진 교육 슬라이드), 모니터링 지표 세부 정의 및 목표치, AI 기반 임상 의사결정 지원 앱 개발 계획 등 운영 세부 사항은 Supplementary Material에 제시하였다.

12) 갱신 계획

본 진료지침은 발표 후 3-5년 주기로 갱신할 예정이며(차기 갱신 목표: 2028-2030년), 대한상부위장관·헬리코박터학회가 주관한다. 진료지침 발표 이후 개발위원회 위원장 및 간사가 PubMed, KoreaMed 알람을 통하여 관련 신규 문헌을 정기적으로 검토하며, 연 1회 운영위원회에 보고한다.

다음에 해당하는 경우 정기 갱신 주기와 관계없이 조기 갱신 또는 부록 개정을 시행한다: (1) 국내 클라리스로마이신 내성률이 기존 보고 대비 10%p 이상 변동한 경우, (2) 기존 권고안의 근거를 변경하는 대규모 RCT 또는 메타분석이 발표된 경우, (3) 새로운 항생제 또는 위산억제제가 국내 허가된 경우, (4) 건강보험 급여 기준의 주요 변경이 발생한 경우. 갱신 시에는 해당 시점의 NECA 핸드북 최신 버전 및 GRADE 방법론을 적용한다.

2. 권고문 및 근거

1) 제균 치료의 적응증

지침 1. 헬리코박터 파일로리 위염 환자에게 위암의 예방을 위해 제균 치료를 시행할 것을 제안한다.

권고강도: 약함; 근거수준: 중등도

전문가 의견: 완전 동의(48.4%), 대부분 동의(28.1%), 부분적 동의(18.8%), 대부분 비동의(1.6%), 완전 비동의(0%), 모름(3.1%) [동의율 95.3% (61/64)]

H. pylori 위염 환자에서 제균 치료가 위암 발생에 미치는 영향을 분석하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다. 기존 위염 임상진료지침에 포함된 7개 RCT에 Pan 등(2024)과 Yan 등(2022)의 연구 2편을 추가하여 총 9편의 RCT를 분석하였다.^{5,6,25-35} You 등²⁵, Ma 등²⁷, Li 등²⁸의 연구는 같은 코호트를 대상으로 7.3년, 14.7년, 22년째 추적관찰 결과를 발표한 연구로 하나의 연구로 판단하였고, Leung 등³⁰과 Zhou 등³⁴의 연구도 같은 코호트의 5년과 10년째 결과로 하나의 연구로 판단하였다. 포함 연구의 특성은 Supplementary Table 2에 제시하였다.³⁵

비뚤림 위험 평가(RoB 2.0)는 Supplementary Table 3에 제시하였다. Leung 등³⁰과 Zhou 등³⁴의 연구에서는 추적관찰 기간에 따른 등록 수 감소에 대한 설명이 없고 사망률 자료의 선택적 보고가 의심되었다. Saito 등³¹의 연구는 학회 초록으

로만 발표되어 상세한 정보를 파악할 수 없었다. Correa 등²⁹의 연구는 추적관찰 소실률이 25% 이상으로 높았다. 이들을 high risk of bias로, 나머지 연구들은 low risk of bias로 평가하였다. 근거수준은 결측 결과 자료로 인한 비뚤림을 고려하여 GRADE 중등도(moderate)로 평가하였다(Supplementary Table 4).

9편의 RCT를 메타분석한 결과, 제균 치료군(56,232명)은 대조군(54,421명)에 비하여 위암 발생률이 유의하게 낮았다(RR 0.65, 95% CI 0.48-0.88; $I^2=46\%$; $p=0.006$) (Fig. 1A). 전체 원인 사망률은 6편의 연구에서 제균 치료군과 대조군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다(RR 0.98, 95% CI 0.87-1.11; $I^2=0\%$; $p=0.77$) (Fig. 1B). 위암 관련 사망률은 5편의 연구에서 제균 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 낮았다(RR 0.81, 95% CI 0.68-0.98; $I^2=0\%$; $p=0.03$) (Fig. 1C). 한편, 사전에 만성 위축성 위염이나 장상피화생 또는 이형성증을 가지고 있었던 환자를 대상으로 한 2개의 연구에서는^{26,29} 메타분석 결과 대조군에 비해 위암 발생을 감소시키지 않는 것으로 조사되어, 전암성 병변이 위점막에 발생하기 이전에 제균 치료를 시행하는 것이 이득이 있을 것으로 판단된다.³⁵

제균 치료와 관련된 이상반응은 비교적 흔하였으나 대부분 경미(mild)하였으며, 유럽 다국적 레지스트리(Hp-EuReg)에서 22,000명을 분석한 결과 약 0.08%에서 심각한(serious) 이상반응이 보고되었고, 이상반응으로 인한 치료 중단율은 약 1.3%였다.³⁶

이상의 결과를 종합하면, *H. pylori* 제균 치료는 대조군에 비해 위암 발생을 감소시키고 위암 관련 사망률을 낮추지만, 전체 사망률은 감소시키지 않았다. 제균 치료는 식도암의 발생을 증가시키지 않으며,³⁵ 이상반응은 비교적 흔하지만 경미하고 치료 순응도에 미치는 영향은 드물었다. 한국이 전 세계에서 위암 발생률이 가장 높은 국가 중 하나임을 고려하면, *H. pylori* 양성 위염 환자에서 위암 예방을 위한 제균 치료는 이득이 크다고 판단된다. 다만, 비용과 자원을 고려할 필요가 있다. 아시아 국가에서 위암 검진 목적으로 시행되는 내시경 검사는 위암 관련 사망률을 감소시키는 것으로 보고되었으나(RR 0.60, 95% CI 0.49-0.73),³⁷ 이는 예방 효과가 아니므로 스크리닝 목적의 내시경 검사가 위암 예방을 위한 제균 치료를 대신할 수 없다. 환자 선호도 설문조사에서 *H. pylori* 양성인 경우 치료 의향이 86.7%였고, 위암 예방 목적이 44.6%로 가장 높았으며, 부작용에 대한 우려가 80.3%로 높아 객관적인 자료 제시를 통한 교육이 중요하다.⁹

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

핵심 결과지표인 위암 발생률에 대하여 9편의 RCT를 합성한 결과, 연구 설계로 인한 비뚤림 위험은 전반적으로 낮았으나 일부 연구에서 결측 결과 자료가 확인되어 비뚤림 위험에서 한 단계 하향 조정하였다. 비일관성($I^2=46\%$)은 경계 수준이나 하향 사유로 판단하지 않았으며, 비직접성, 비정밀성, 출판 비뚤림에서는 심각한 문제가 확인되지 않았다. 이에 따라 종합 근거수준을 GRADE 중등도(moderate)로 평가하였다.

이득

9편의 RCT 메타분석에서 *H. pylori* 제균 치료군(56,232명)은 대조군(54,421명)에 비하여 위암 발생률이 유의하게 낮았다(RR 0.65, 95% CI 0.48–0.88). 위암 관련 사망률도 5편의 연구에서 유의하게 감소하였다(RR 0.81, 95% CI 0.68–0.98). 특히, 전암성 병변 발생 이전에 제균 치료를 시행하였을 때 위암 예방 효과가 더 뚜렷하였다.

위해

제균 치료와 관련된 이상반응은 비교적 흔하였으나 대부분 경미(mild)하였다. 유럽 다국적 레지스트리(Hp-EuReg) 22,000명 분석에서 약 0.08%에서 심각한(serious) 이상반응이 보고되었으며, 이상반응으로 인한 치료 중단율은 약 1.3%였다. 제균 치료가 식도암 발생을 증가시키지 않는 것으로 확인되었다.

이득과 위해의 균형

제균 치료는 위암 발생과 위암 관련 사망률을 유의하게 감소시키는 반면, 이상반응은 대부분 경미하고 치료 순응도에 미치는 영향이 드물었다. 한국이 전 세계에서 위암 발생률이 가장 높은 국가 중 하나임을 고려하면, *H. pylori* 양성 위염 환자에서 위암 예방을 위한 제균 치료는 이득이 위해보다 크다고 판단된다.

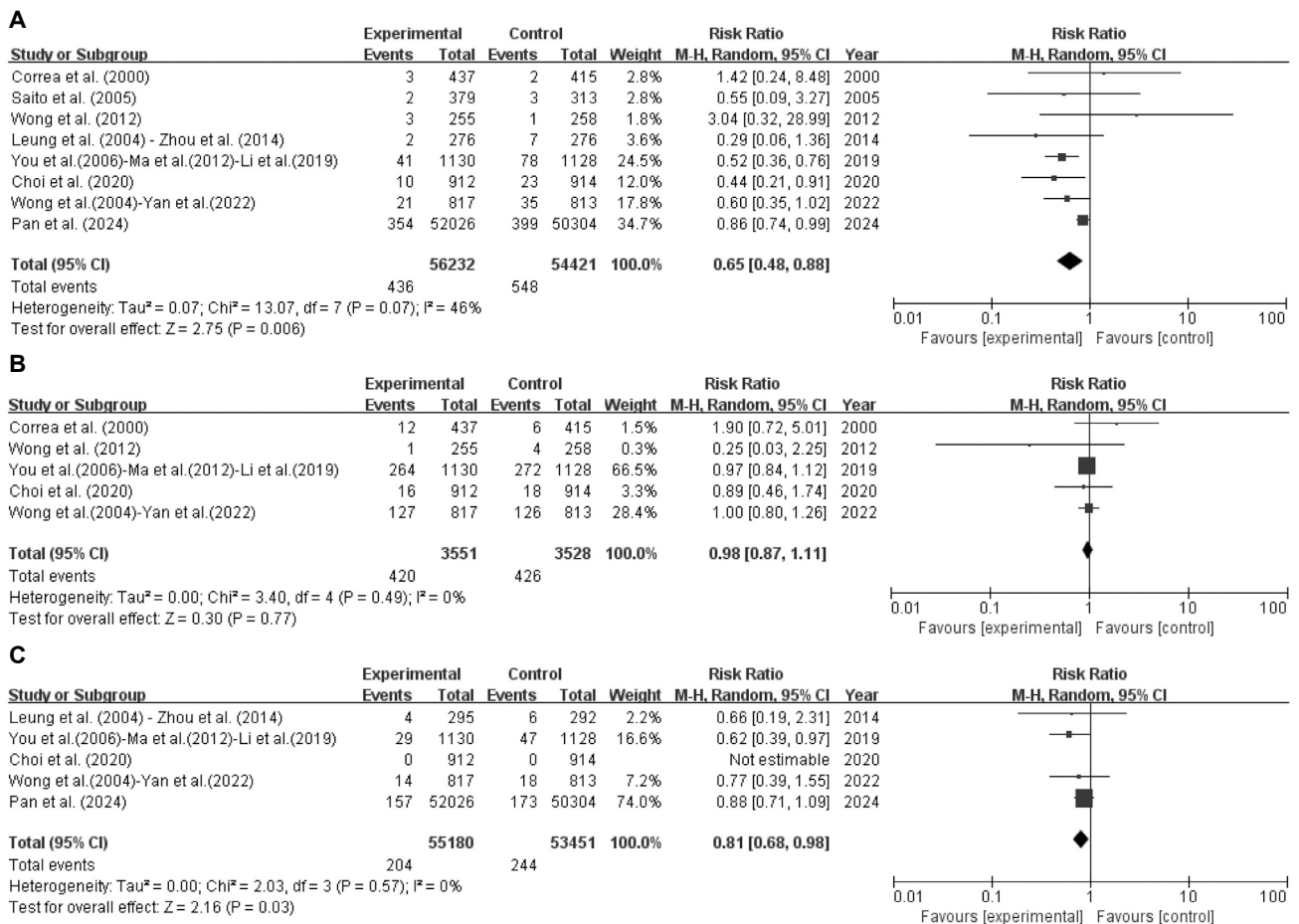


Fig. 1. (A) Meta-analysis for the incidence of gastric cancer between the *H. pylori* eradication and control groups. (B) Meta-analysis of all-cause mortality between the *H. pylori* eradication and control groups. (C) Meta-analysis of gastric cancer-related mortality between the *H. pylori* eradication and control groups. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

다양한 대안

아시아 국가에서 위암 검진 목적으로 시행되는 내시경 검사는 위암 관련 사망률을 감소시키는 것으로 보고되었으나 (RR 0.60, 95% CI 0.49–0.73), 이는 위암을 조기에 발견하여 치료하는 효과이며 위암 자체의 발생을 예방하는 것은 아니다. 따라서 스크리닝 목적의 내시경 검사가 위암 예방을 위한 제균 치료를 대신할 수 없다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 DPO-PCR 검사의 건강보험 급여 적용 (2021년~), 국가암검진사업을 통한 위내시경 보급, 학회의 제균 치료 적응증 확대 등이 있다. 장애요인으로는 일부 환자의 이상반응에 대한 우려, 제균 치료에 대한 정보 부족, 그리고 1차 의료기관에서의 DPO-PCR 검사 접근성 제한 등이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

최근 국내 설문조사에서 *H. pylori* 감염 양성인 경우 치료 의향이 86.7%로 높았으며, 위암 예방 목적이 44.6%로 가장 주된 치료 동기였다. 약제 부작용에 대한 우려가 80.3%로 높아 객관적인 자료 제시를 통한 복용법과 대처법 교육이 중요함을 시사하였다.

지침 2. 헬리코박터 파일로리 감염이 확인된 10 mm 이하 위 과형성 용종 환자에서 용종의 소실 또는 크기 감소를 위하여 제균 치료를 시행할 것을 제안한다.

권고강도: 약함; 근거수준: 낮음

전문가 의견: 완전 동의(29.7%), 대부분 동의(26.6%), 부분적 동의(25.0%), 대부분 비동의(4.7%), 완전 비동의(0%), 잘 모름(14.1%) [동의율 81.3% (52/64)]

위 과형성 용종은 내시경 검사에서 약 2–3%의 빈도로 발견되며,³⁸ 국가암검진사업(National Cancer Screening Program, NCSP)에서는 최대 10%까지 보고되는 흔한 양성 병변이다.³⁹ 과형성 용종은 염증성 재생 병변이지만 신생물성 변화를 포함할 수 있으며, 이형성증(dysplasia) 발생은 1.5–4.4%, 선암종(adenocarcinoma) 유병률은 1.1–2.1%로 보고된다.^{40,41} 특히 10 mm 이상의 용종에서는 8.4%에서 신생물성 변화가 발견되어 10 mm 미만(1.6%)에 비해 악성 위험이 5배 이상 증가하며, 40 mm 이상에서는 최대 58.3%의 악성 변성률이 보고되어 크기에 따른 차별적 접근이 필요하다.^{40,41} 일본 헬리코박터학회(Japanese Society for *Helicobacter* Research, JSHR)에서는 2009년 지침에서 과형성 용종을 제균 적응증으로 강력히 권고하였고,⁴² Kyoto 국제 합의에서도 과형성 용종 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 인정하고 있다.⁴³

본 진료지침에서는 *H. pylori* 관련 과형성 용종이 제균 치료 후 퇴축되는지 평가하기 위하여 국내의 8개 연구를 선정하여 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 포함된 연구는 RCT 3편,^{44–46} 전향적 연구 2편,^{47,48} 후향적 코호트 연구 2편,^{39,49} 대조군 없는 전향적 연구 1편⁵⁰이었다. 대부분의 연구에서 대상 용종은 10 mm 이하였다(Supplementary Table 2).

제균 성공 시 용종의 퇴축률(regression rate, per-protocol, PP 분석)은 연구별로 다음과 같았다: Nam 등(2020) 100% (14/14),⁴⁴ Yoo 등(2019) 70.5% (12/17),⁴⁷ Nam 등(2018) 83.7% (82/98),³⁹ Nam 등(2016) 85.0% (96/113),⁴⁹ Lim 등(2011) 100% (47/47),⁴⁸ Ji 등(2006) 86.3% (19/22),⁴⁵ Ohkusa 등(1998) 80.0% (12/15),⁴⁶ Saccá 등(2003) 85.0% (125/135).⁵⁰

제균 치료군과 비치료 대조군을 비교한 3편의 RCT를 ITT 분석하였다. Nam 등(2020)은 제균군 14명 전원에서 용종 퇴축(7명 완전소실, 7명 크기 감소)을 관찰하였으나 비제균군 13명에서는 퇴축이 없었다(평균 퇴축 기간 6.8개월, 소실 기간 9.8개월),⁴⁴ Ji 등(2006)은 제균군 22명 중 19명(86.3%, 15명 완전소실)에서 퇴축을 보였으나 비제균군 21명에서는 퇴축이 없었다.⁴⁵ Ohkusa 등(1998)은 제균 성공 15명 중 12명(80.0%)에서 용종 소실을 보였으나 비제균군 18명에서는 소실이 없었다.⁴⁶ 또한 *H. pylori* 제균 치료는 내시경적 절제 후 과형성 용종의 재발을 줄여주는 것으로도 보고되었다. 메타분석에서도 제균 치료는 10 mm 이하의 위 과형성 용종의 퇴축에 효과를 시사하였다(Fig. 2A, 2B).

비뚤림 위험 평가에서, RCT 3편은 RoB 2.0으로 평가하였으며 Ohkusa (1998), Ji (2006), Nam (2020) 모두 전반적 비뚤림 위험이 낮았다(low risk of bias) (Supplementary Table 3). 다만, 3편 모두 포함된 환자 수가 27–43명으로 매우 적은 한계가 있었다. 비무작위 연구 5편은 ROBINS-I로 평가하였으며 Yoo (2019), Nam (2018), Nam (2016), Lim (2011)은 중등도(moderate) 비뚤림 위험으로, Saccá (2003)는 교란 및 대상자 선택 영역에서 심각한(serious) 비뚤림 위험으로 평가되었다(Supplementary Table 3). 근거수준은 포함된 연구의 소규모 표본과 비뚤림 위험을 고려하여 GRADE 낮음(low)으로 평가하였다(Supplementary Table 4).

이상의 결과를 종합하면, *H. pylori* 제균 치료는 10 mm 이하의 위 과형성 용종에서 70–100%의 퇴축률을 보였으며, 내시경적 절제 없이 비침습적으로 용종의 관리가 가능하다는 이점이 있다. 제균 치료로 인한 이상반응은 등록된 연구의 일부 문헌에서만 제한된 내용을 보고하였기 때문에 직접적인 위험을 평가할 수 없었으나, 다른 적응증에서의 이상반응과 동등할 것으로 판단된다. 10 mm 미만의 과형성 용종은 악성 위험이 매우 낮으므로(<1%) 불필요한 내시경 절제술을 피하

고 제균 치료를 통해 용종의 소실을 유도하는 것이 바람직하다. 과형성 용종에 대한 불필요한 내시경 절제의 위해(출혈, 천공, 시술 관련 합병증)를 고려하면, 10 mm 미만 용종에서 제균 치료는 침습적 시술을 회피할 수 있는 이점이 있다.

한편, PPI 사용의 증가로 과형성 용종의 발병률과 크기가 증가한다는 보고가 있어 선제적 제균 치료의 필요성이 제기된다. 해외 주요 진료지침에서도 과형성 용종 환자에서 *H. pylori* 감염 확인 시 제균 치료를 권고하고 있으며, 영국 소화기학회(British Society of Gastroenterology, BSG)에서는 용종 발견 시 *H. pylori* 검사와 제균을 시행할 것을 권고하고 있고,⁵¹ Maastricht VI에서도 모든 감염 환자에 대한 치료를 권고하고 있다.¹⁵ 다만, 과형성 용종에서 제균 치료가 장기적으로 환자의 위암 위험이나 사망률을 감소시킨다는 근거는 아직 부족하며, 비용-효과에 대한 분석도 미비한 점이 본 권고의 한계이다.^{40,41} 10 mm 이상의 용종은 악성 위험이 높으므로 내시경적 절제를 고려할 수 있으며, 배경 점막의 염증 관리와 재발 방지를 위하여 제균 치료를 병행하는 것이 바람직하다.

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

포함된 3편의 RCT는 모두 낮은 비돌림 위험으로 평가되었으나, 각 연구의 포함 환자 수가 27-43명으로 매우 적어 비정밀성이 우려되었다. 이를 종합하여 근거수준을 GRADE 낮음(low)으로 평가하였다.

이득

H. pylori 제균 치료는 10 mm 이하 위 과형성 용종에서

70-100%의 퇴축률을 보였으며, 3편의 RCT에서 비제균 대조군에서는 퇴축이 관찰되지 않았다. 내시경적 절제 없이 비침습적으로 용종 관리가 가능하다는 이점이 있다.

위해

제균 치료로 인한 이상반응은 다른 적응증에서의 이상반응과 동등할 것으로 판단된다. 10 mm 미만 용종의 악성 위험은 매우 낮으므로(<1%), 불필요한 내시경 절제술(출혈, 천공 위험)을 피할 수 있다는 점에서 위해 감소의 이점이 있다.

이득과 위해의 균형

10 mm 이하의 과형성 용종에서 제균 치료는 70-100%의 높은 퇴축률을 보이며, 내시경적 절제에 따르는 출혈 및 천공 위험을 회피할 수 있어 이득이 위해보다 크다.

다양한 대안

10 mm 이상의 용종은 악성 위험이 높으므로(8.4%) 내시경적 절제를 고려할 수 있으며, 배경 점막의 염증 관리를 위하여 제균 치료를 병행하는 것이 바람직하다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 해외 주요 진료지침(BSG, Maastricht VI, Kyoto 합의)에서 과형성 용종 환자의 제균 치료를 권고하고 있다는 점이 있다. 장애요인으로는 용종 발견 시 내시경적 절제를 우선 시행하는 임상 관행이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

비침습적 치료에 대한 환자의 일반적인 선호를 고려하면,

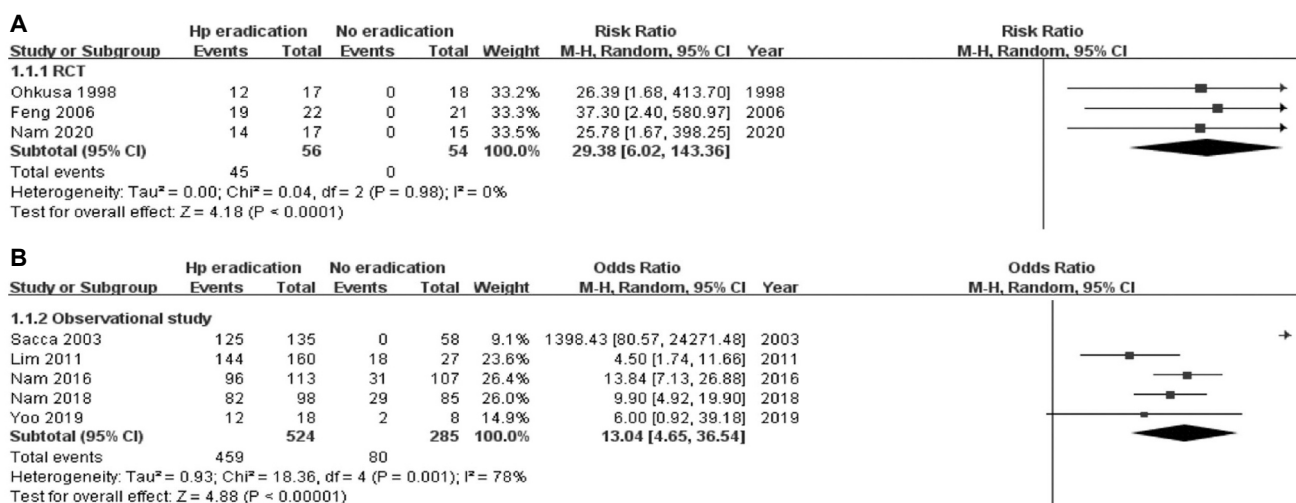


Fig. 2. (A) Meta-analysis of the regression rate of gastric hyperplastic polyps between the *H. pylori* eradication and control groups (randomized controlled trials). (B) Meta-analysis of the regression rate of gastric hyperplastic polyps between the *H. pylori* eradication and control groups (nonrandomized controlled trials). Hp, Helicobacter pylori; RCT, randomized controlled trial; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

약물치료만으로 용종의 소실을 기대할 수 있다는 점은 환자에게 긍정적으로 받아들여질 가능성이 높다.

2) 헬리코박터 파일로리 감염의 진단

지침 3. 헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 1차 치료 약제를 선택하기 위해 중합효소연쇄반응 또는 염기서열법을 이용한 감염진단검사 및 항생제 내성검사를 시행할 것을 제안한다.

권고강도: 약함; 근거수준: 매우 낮음

전문가 의견: 완전 동의(50.0%), 대부분 동의(20.3%), 부분적 동의(25.0%), 대부분 비동의(1.6%), 완전 비동의(0%), 잘 모름(3.1%) [동의율 95.3% (61/64)]

H. pylori 감염의 진단에는 조직검사, 신속요소분해효소검사(rapid urease test, RUT), 요소호기검사(urea breath test, UBT), 대변항원검사, 배양검사 등이 사용된다. 그러나 조직검사는 *H. pylori*의 위점막 내 이질적 분포로 인하여 위음성 가능성이 있고, UBT와 대변항원검사는 항생제 내성 정보를 제공하지 못한다. 배양검사는 항생제 감수성 검사의 표준(reference) 방법이지만, 성공률이 낮고 시간이 오래 걸려 임상 현장에서 쉽게 사용하기 어렵다.¹⁵

이러한 한계를 보완하기 위하여 도입된 분자 기반 검사 중 DPO-PCR은 감염 진단에 있어 기존 검사와 동등하거나 더 높은 진단 정확도를 보인다. 전향 연구에서 DPO-PCR의 민감도와 특이도는 대체로 95% 내외로 보고되었으며, 출혈성 궤양 환자나 RUT 처리 조직에서도 안정적으로 적용 가능하였다.⁵²⁻⁵⁴ 최근 대변을 이용한 PCR 검사에서도 내성 진단의 민감도 0.97, 특이도 0.98이 보고되어 비침습적 검사 대안으로서의 가능성이 확인되었다.⁵⁵

본 지침에서는 체계적 문헌고찰을 통해 DPO-PCR을 이용한 진단 연구 8편과 내성 연구 7편을 정리하였다(Supplementary Table 2). 진단 정확도의 합성에는 개별 연구의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 그리고 표현형 검사(E-test 등)와의 일치율(concordance rate)을 정성적으로 종합하였다. 진단 정확도 연구의 이질성과 대조검사(reference standard)의 다양성(배양, 조직검사, 신속요소분해효소검사, 요소호기검사, 유전자 시퀀싱 등)을 고려하여 메타분석에 의한 통합 추정치 산출 대신 개별 연구 결과의 범위를 제시하는 서술적 합성(narrative synthesis) 방식을 채택하였다. 근거의 확실성 등급은 GRADE 방법론의 진단 검사 근거 평가 틀에 따라 평가하였으며, 진단 정확도 연구의 기본 근거 수준은 횡단면 또는 코호트 설계의 관찰 연구로서 "낮음(low)"에서 시작하여, 비뚤림 위험, 비직접성, 비일관성, 불정밀성, 출판 비뚤림의 5개

항목에 대한 등급 하향 여부를 검토하여 최종 등급을 결정하였다.

진단 연구에서 배양검사, 조직검사, RUT, 유전자 염기서열 분석 등을 대조군과 비교하였을 때 민감도 95.9-100%, 특이도 42.7-100%의 진단 정확도가 보고되었으며,⁵⁶⁻⁶⁰ 내성 연구에서는 표현형 검사(E-test)와의 일치율(concordance)이 약 94-95%로 확인되었다.^{56,60-62} 차세대 염기서열 분석법(next-generation sequencing)을 이용한 연구에서도 민감도 96.0%, 특이도 100%로 우수한 결과를 보였다.⁵⁷

임상적으로도 항생제 감수성 검사를 기반으로 한 맞춤 치료군은 경험적 치료군보다 제균 성공률이 우수하였으며, DPO-PCR 기반 치료가 배양 기반 치료와 비열등한 결과를 보여 임상적 유용성이 확인되었다.^{18,19} DPO-PCR 검사 자체의 위해는 기존 위내시경 생검과 동일한 수준이며, 추가적인 침습적 시술을 요하지 않는다. 다만, 위음성 결과에 따른 부적절한 항생제 선택의 위험이 있으며, 이는 DPO-PCR의 특이도가 42.7-100%로 변동 범위가 넓은 점에서 고려되어야 한다. 자원에 대한 영향 검토는 Supplementary Material에 제시하였다.

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

DPO-PCR을 이용한 진단 연구 8편과 내성 연구 7편을 체계적으로 고찰하였다. 대조검사(reference standard)의 다양성과 연구 간 이질성을 고려하여 최종 등급을 GRADE 매우 낮음(very low)으로 평가하였다.

이득

DPO-PCR은 감염 진단에 있어 민감도 95.9-100%, 특이도 42.7-100%를 보였으며, 표현형 검사(E-test)와의 항생제 내성 일치율이 약 94-95%로 확인되었다. 2021년부터 건강보험 급여가 적용되어 임상 현장에서의 접근성이 향상되었다.

위해

DPO-PCR 검사 자체의 위해는 기존 위내시경 생검과 동일한 수준이다. 다만, 위음성 결과에 따른 부적절한 항생제 선택의 위험이 있다.

이득과 위해의 균형

항생제 내성 정보 제공을 통해 맞춤 치료의 제균 성공률 향상이라는 이득이 검사의 제한점(특이도 변동)에 따른 위해보다 크다고 판단된다.

다양한 대안

대안으로 배양 기반 항생제 감수성 검사가 있으나 성공률

이 낮고 소요 시간이 길어 임상 활용도가 제한적이다. 대변을 이용한 PCR 검사에서 비침습적 대안으로서의 가능성이 확인되었다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 DPO-PCR 검사의 건강보험 급여 적용, 전국 5개 거점병원의 항생제 감수성 검사 네트워크 구축 등이 있다. 장애요인으로는 1차 의료기관에서의 검사 접근성 제한이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

기존 위내시경 생검 과정에서 추가 조직을 채취하는 것이므로 환자에게 추가적인 부담은 미미하다. 검사 결과에 따라 개인별 최적의 치료를 받을 수 있다는 점에서 수용성이 높을 것으로 판단된다.

3) 헬리코박터 파일로리 1차 제균 치료

지침 4-1. 항생제 감수성 검사를 기반으로 한 맞춤 치료를 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 제균 치료로 권고한다.

권고강도: 강함, 근거수준: 중등도

전문가 의견: 완전 동의(46.9%), 대부분 동의(31.3%), 부분적 동의(18.8%), 대부분 비동의(0%), 완전 비동의(1.6%), 잘 모름(1.6%) [동의율 96.9% (62/64)]

지침 4-2. 항생제 감수성 검사 결과, 내성이 있을 때는 비스무트 4제요법 10일(양성자핍프억제제 표준 용량 하루 2회, 메트로니다졸 500 mg 하루 3회, 비스무트 120 mg 하루 4회, 테트라사이클린 500 mg 하루 4회), 내성이 없을 때는 클래리스로마이신 포함 3제요법 7일 치료(양성자핍프억제제 표준 용량, 아목시실린 1 g, 클래리스로마이신 500 mg 하루 2회)를 권고한다.

권고강도: 강함, 근거수준: 중등도

전문가 의견: 완전 동의(40.6%), 대부분 동의(28.1%), 부분적 동의(15.6%), 대부분 비동의(6.3%), 완전 비동의(1.6%), 잘 모름(7.8%) [동의율 84.4% (54/64)]

최근까지 1차 제균 치료로 권고되어 온 클래리스로마이신 포함 3제요법의 제균 성공률은 지속적으로 감소하고 있다. 2007–2016년 국내 RCT 26개를 분석한 결과 ITT 분석에서 71.6% (95% CI 69.9–73.3%), PP 분석에서 79.6% (95% CI 76.6–82.2%)의 제균 성공률을 보고하였다.¹⁰ 2018년 이후 국내 RCT 3개를 분석한 결과에서도 ITT 66.9% (95% CI 63.1–70.5%), PP 76.2% (95% CI 72.4–79.7%)로, 통상적으로 수용

가능한 ITT 80% 이상의 제균 성공률 기준에 미치지 못하였다.^{11,18} 제균 성공률 감소의 가장 중요한 원인은 항생제 내성이며, 이를 극복하기 위하여 각 환자별 항생제 감수성 검사 결과에 기반한 맞춤 치료가 제안되고 있다.^{63–65} DPO-PCR은 23S rRNA의 A2142G, A2143G 돌연변이를 탐지하여 클래리스로마이신 내성 정보를 제공하며, 다른 검사법에 비하여 간편하고 신속하며 비용이 저렴하여 임상 활용도가 높다.⁶⁶

본 진료지침에서는 DPO-PCR을 이용하여 클래리스로마이신 내성 여부를 확인한 후, 내성이 있으면 비스무트 4제요법 또는 메트로니다졸 포함 3제요법, 내성이 없으면 클래리스로마이신 포함 3제요법 또는 순차치료 등을 사용한 국내 맞춤 치료 연구 결과들을 분석하였다. Medline, EMBASE, Cochrane, KoreaMed에서 검색하여 최종 21개 연구를 분석하였다(Supplementary Table 2).^{18,19,63,64,67–83} 21개 연구에 대한 종합 제균 성공률(pooled eradication rate)은 맞춤 치료 90.0% (95% CI 88.2–91.7%), 경험적 치료 84.9% (95% CI 80.1–89.7%)였다. 부작용은 맞춤 치료 32.0% (95% CI 19.8–44.1%), 경험적 치료 31.3% (95% CI 16.4–46.2%)로 양군 간 유의한 차이가 없었다. 실제 임상 환경에서도 이러한 결과가 재현되었는데, 전국 66개 병원 7,261명을 대상으로 한 K-Hp-Reg 레지스트리 중간 분석에서 맞춤 치료의 modified ITT (mITT) 제균 성공률은 88.4% (1,342명)로, 14일 3제요법 77.9%, 10일 동시치료 83.9%에 비하여 유의하게 높았으며, 다변량 로지스틱 회귀분석에서도 맞춤 치료는 14일 3제요법 대비 제균 성공의 독립적 예측 인자였다(OR 2.41; 95% CI 1.97–2.95; $p < 0.001$).^{13,84}

다만, 클래리스로마이신 PCR 기반 맞춤 치료에서도 제균 실패가 발생할 수 있는데, 이는 혼합 감염 및 이질내성(heteroresistance), DPO-PCR이 검출하지 못하는 비전형 돌연변이(예: A2142C), 불완전한 복약 순응도, 그리고 클래리스로마이신 이외 항생제에 대한 미검출 내성 등에 기인한다. 따라서 맞춤 치료는 경험적 3제요법 대비 명확한 우위를 보이거나, 동시치료를 비스무트 4제요법과 같은 강화된 경험적 요법과의 차이는 좁아질 수 있어, 완전한 해결책이라기보다는 한 단계 개선된 전략으로 해석하는 것이 적절하다.

RCT 4편을 메타분석한 결과(Fig. 3A), 맞춤 치료는 경험적 치료에 비하여 ITT 분석에서 RR 1.11 (95% CI 1.05–1.17), PP 분석에서 RR 1.08 (95% CI 1.03–1.13)으로 통계적으로 유의하게 높은 제균 성공률을 보였다(Fig. 3B).^{18,63,64,72} 맞춤 치료로 클래리스로마이신 내성 환자에서 비스무트 4제요법, 감수성 시 클래리스로마이신 포함 3제요법을 사용한 연구들만 세부 분석하였을 때, ITT 분석 7개 연구에서 맞춤 치료 84.1% (95% CI 75.7–92.6%), 경험적 치료 81.5% (95% CI 72.3–90.6%)로 RR 1.18 (95% CI 0.95–1.47)로 차이가 없었

으나(Fig. 4A), PP 분석 9개 연구에서는 맞춤 치료 90.4% (95% CI 86.3–94.6%), 경험적 치료 85.3% (95% CI 78.1–92.4%)로 RR 1.50 (95% CI 1.18–1.91)으로 맞춤 치료가 유의하게 높았다(Fig. 4B). 항생제 사용량 비교에서 맞춤 치료와 경험적 치료 간 통계적 차이는 없었으나, 동시치료와 비교 시 맞춤 치료는 항생제 사용 개수를 줄일 수 있는 것으로 판단되었다.

지침 4-2와 관련하여, 치료 기간을 명확히 확인할 수 있었던 연구만을 분석에 포함하였다. 클래리스로마이신 내성 환자에서 비스무트 4제요법의 기간별 제균 성공률을 분석한 결과 7일요법(8개 연구)의 제균 성공률은 ITT 분석에서 77.7% (95% CI 71.6–83.8%), PP 분석에서 89.4% (95% CI 85.2–93.6%)였다. 10일 요법(3개 연구)의 제균 성공률은 ITT 86.4% (95% CI 78.3–94.5%), PP 92.9% (95% CI 84.0–101.8%) 였으며, 14일 요법(6개 연구)은 ITT 84.4% (95% CI 76.0–92.8%), PP 91.0% (95% CI 86.7–95.3%)였다. 치료 기간에 따른 제균 성공률의 통계적 차이는 없었다(ITT $p=0.130$, PP $p=0.505$). 클래리스로마이신 감수성 환자에서 3제요법은 7일 요법(7개 연구)의 제균 성공률이 ITT 80.2% (95% CI 75.7–85.1%), PP 89.7% (95% CI 84.1–95.3%)였고, 14일 요법(3개 연구)은 ITT 80.1% (95% CI 77.3–82.9%), PP 86.4% (95% CI 81.4–91.4%)로 역시 치료기간에 따른 제균 성공률의 차이가 없었다(ITT $p=0.943$, PP $p=0.391$).

분석에 포함된 연구의 수가 적다는 한계점은 있으나, 제균 성공률이 가장 높았던 기간을 근거로, 클래리스로마이신

내성 환자에서는 비스무트 4제요법(10일)을, 감수성 시 클래리스로마이신 포함 3제요법(7일)을 권고하였다. 비스무트의 용량은 국내에서 사용하는 bismuth subcitrate (DeNol®) 300 mg을 기준으로 하였으며, 이는 elemental bismuth 120 mg에 해당한다. 따라서 bismuth subcitrate 300 mg을 1일 4회 투여하는 것을 권고한다.

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

21개 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였으며, 이 중 4편의 RCT를 메타분석하였다. 비직접성(맞춤 치료 내구성 요법의 다양성)을 고려하여 한 단계 하향 조정하여 종합 근거수준을 GRADE 중등도(moderate)로 평가하였다.

이득

맞춤 치료는 경험적 치료에 비하여 ITT 분석에서 RR 1.11 (95% CI 1.05–1.17)으로 유의하게 높은 제균 성공률을 보였다. K-Hp-Reg 레지스트리(7,261명)에서도 맞춤 치료의 mITT 제균 성공률은 88.4%로, 14일 3제요법 77.9%, 10일 동시 치료 83.9%에 비해 유의하게 높았다.

위해

부작용은 맞춤 치료 32.0%, 경험적 치료 31.3%로 양 간 유의한 차이가 없었다. 다만, 맞춤 치료에서도 제균 실패가 발생할 수 있으며, 이는 이질내성(heteroresistance), 비전형

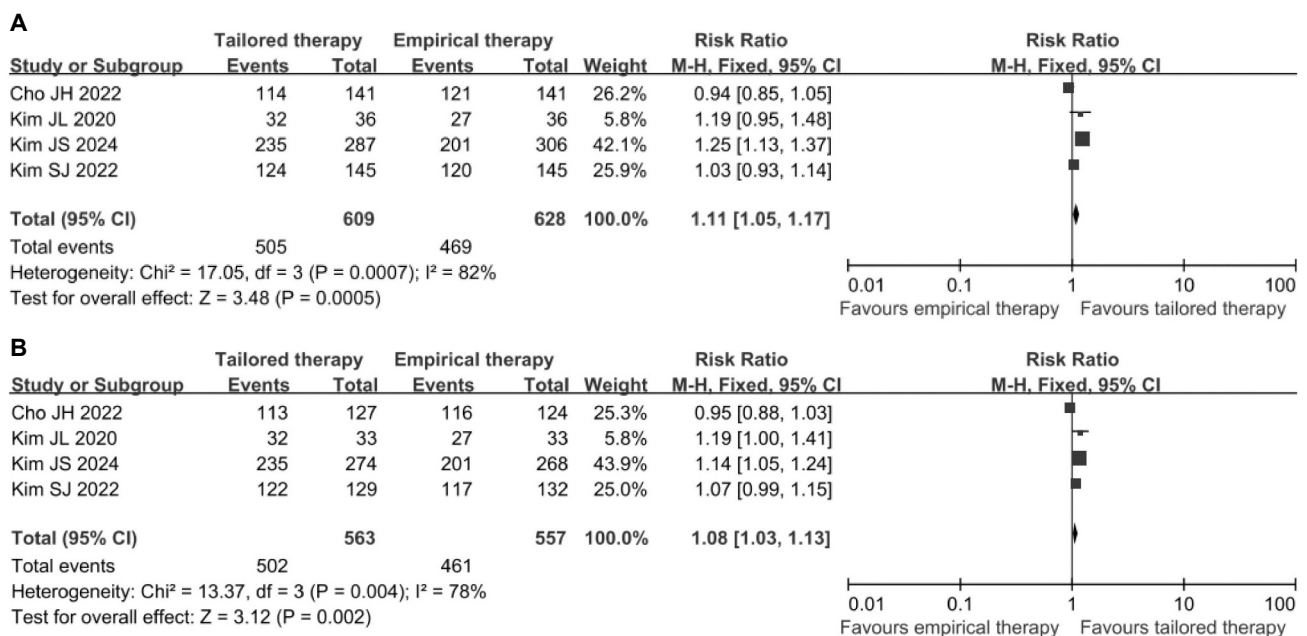


Fig. 3. Meta-analysis of eradication rates between tailored therapy and empirical therapy in randomized controlled trials. (A) Intention-to-treat analysis. (B) Per-protocol analysis. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

돌연변이, 불완전한 복약 순응도 등에 기인한다.

이득과 위해의 균형

맞춤 치료는 경험적 3제요법 대비 명확한 제균 성공률 우위를 보이며 부작용은 동등한 수준이므로 이득이 위해보다 크다. 다만, 동시치료나 비스무트 4제요법과의 차이는 좁아질 수 있어, 한 단계 개선된 전략으로 해석하는 것이 적절하다.

다양한 대안

맞춤 치료의 대안으로 경험적 동시치료(지침 5)와 경험적 비스무트 4제요법(지침 6)이 있다. DPO-PCR 검사가 불가능한 기관에서는 DUR을 통한 마크로라이드 노출력 확인이 보충적 수단으로 활용될 수 있다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 DPO-PCR 검사의 건강보험 급여 적용, K-Hp-Reg를 통한 실제 임상 근거의 축적 등이 있다. 장애요인으로는 1차 의료기관에서의 DPO-PCR 검사 접근성 제한, 검사 결과 수령까지의 시간 소요 등이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

항생제 내성 검사를 통해 개인별 최적의 치료를 받을 수 있다는 개념은 환자 관점에서 수용성이 높을 것으로 판단된다. 맞춤 치료를 통한 높은 제균 성공률(88–90%)은 환자의 치료 기대에 부합한다.

지침 5. 10일 동시치료(양성자핍프로역제 표준 용량, 클레리스로마이신 500 mg, 아목시실린 1 g, 메트로니다졸 500 mg, 하루 2회)를 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 경험적 제균 치료로 권고한다.

권고강도: 강함; 근거수준: 높음

전문가 의견: 완전 동의(26.6%), 대부분 동의(18.8%), 부분적 동의(23.4%), 대부분 비동의(12.5%), 완전 비동의(6.3%), 잘 모름(12.5%) [동의율 68.8% (44/64)]

클레리스로마이신 내성 증가에 따라 클레리스로마이신 포함 3제요법의 제균 성공률이 감소하는 추세에서, 80–85% 이상의 제균 성공률을 달성할 수 있는 약제의 선택이 필요하다.^{11,18} 클레리스로마이신 포함 3제요법의 제균 성공률 감소

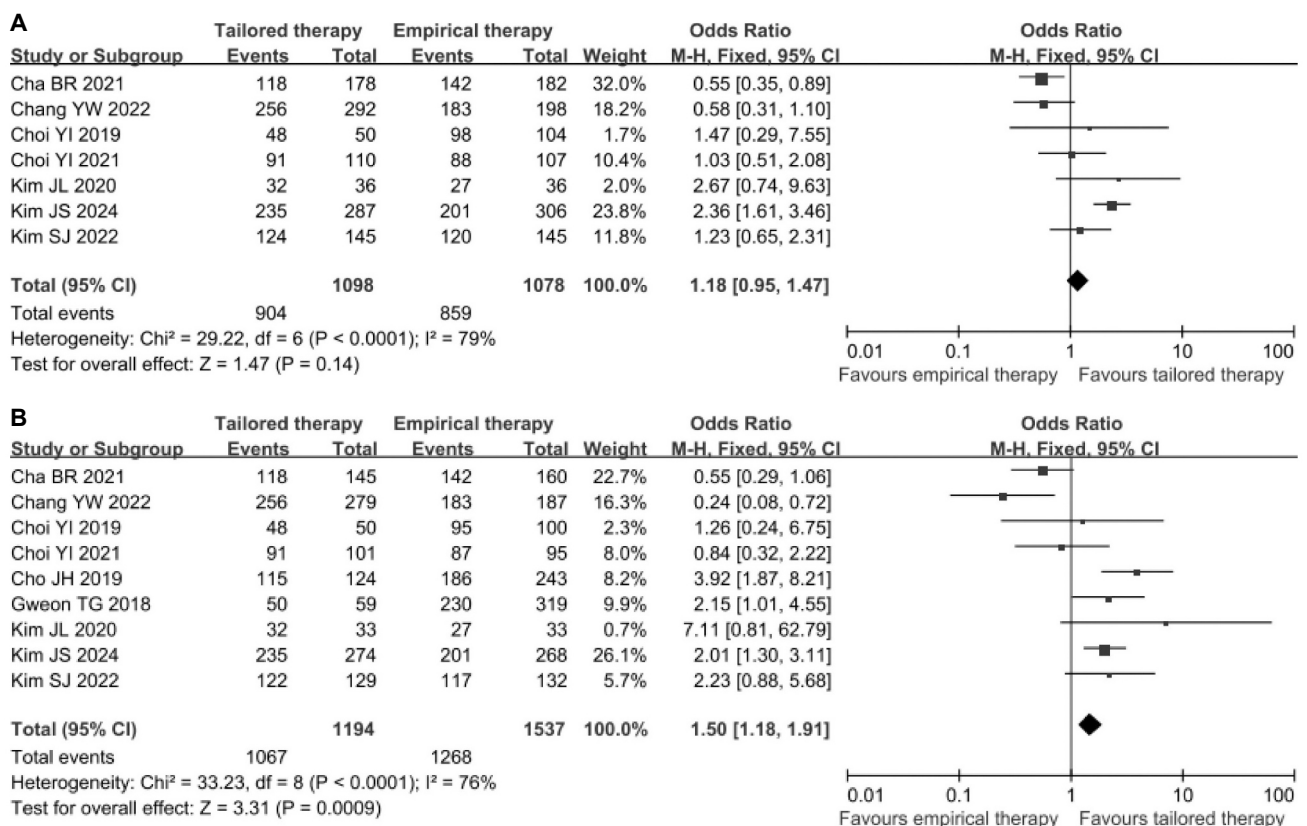


Fig. 4. Subgroup analysis of eradication rates between tailored therapy and empirical therapy (including clarithromycin-containing triple therapy, bismuth quadruple therapy, and concomitant therapy). (A) Intention-to-treat analysis. (B) Per-protocol analysis. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

를 극복하기 위하여 1차 치료로 non-bismuth 4제요법(동시 치료, 순차치료, 병합요법)을 고려할 수 있다. 본 진료지침에서는 동시치료를 포함한 RCT를 체계적으로 검색하여 16편의 RCT를 최종 분석에 포함하였다(Supplementary Table 2).⁸⁵⁻¹⁰⁰ 동시치료와 순차치료를 비교한 메타분석에서, 10일 동시치

료의 제균 성공률은 10일 순차치료에 비하여 근소하게 높았으나(ITT, PP 각 약 4% 차이) (Fig. 5A), 14일 동시치료와 14일 순차치료 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.⁸⁵⁻¹⁰⁰ 14일 동시치료는 14일 클래리스로마이신 포함 3제요법에 비하여 PP 분석에서 제균 성공률이 18% 높았고,^{85,88,93}

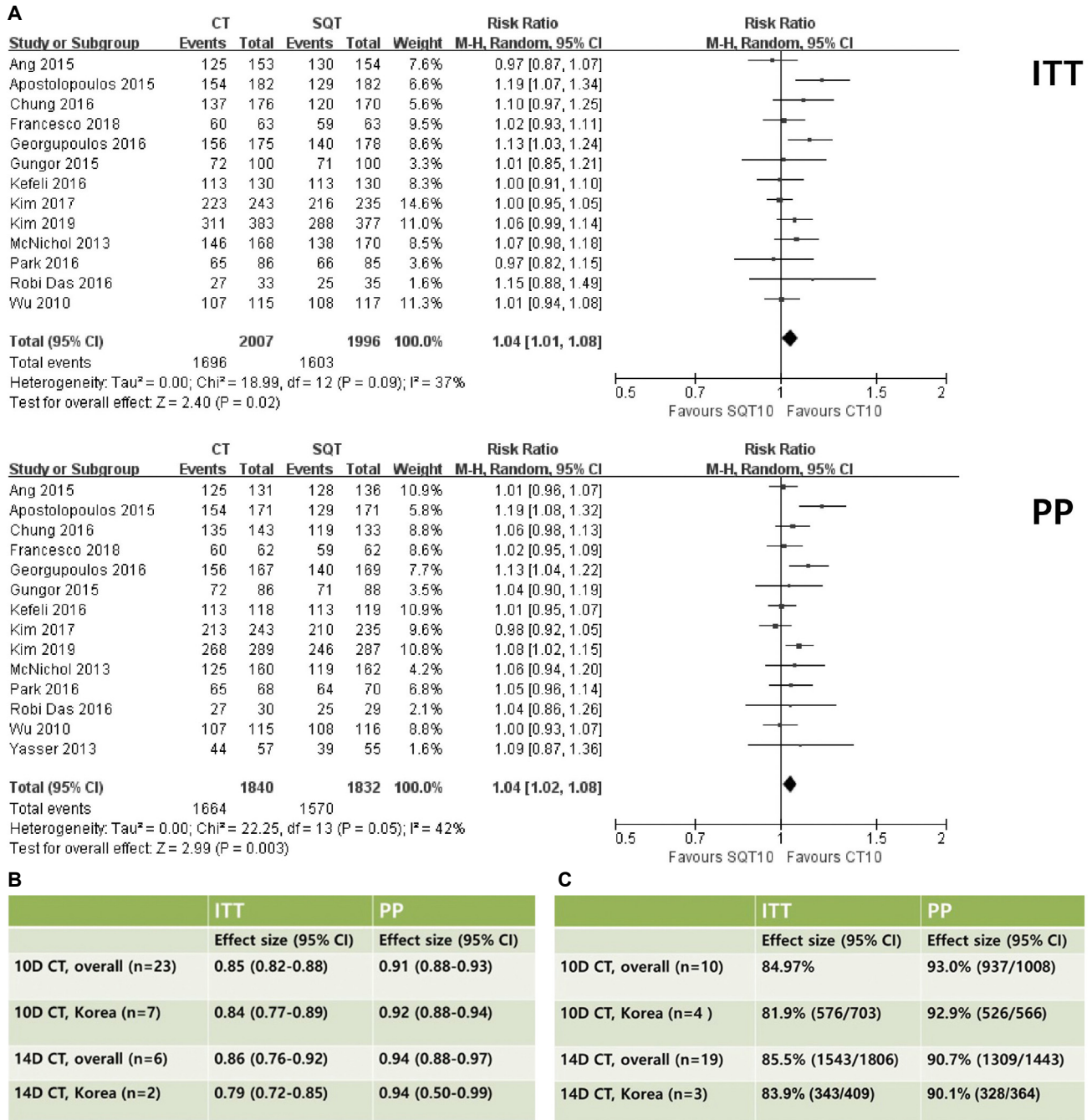


Fig. 5. (A) Meta-analysis of eradication rates between 10-day concomitant therapy and 10-day sequential therapy in randomized controlled trials. (B) Meta-analysis summary for the eradication rate of 10-day and 14-day concomitant therapy in randomized controlled trials before 2018. (C) Meta-analysis summary of eradication rates with 10-day and 14-day concomitant therapy in randomized controlled trials after 2018. ITT, intention-to-treat analysis; PP, per-protocol analysis; CT, concomitant therapy; SQT, sequential therapy; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

14일 고용량 이중요법(high-dose dual therapy)에 비하여 PP 분석에서 11% 우수하였다.^{86,96} 14일 동시치료는 14일 하이브리드 요법(hybrid therapy) 및 역하이브리드 요법(reverse hybrid therapy)과는 제균 성공률의 차이가 없었으며,^{90,91,99,100} 10일 동시치료와 14일 하이브리드 요법 역시 ITT, PP 모두에서 유의한 차이가 없었다. 동시치료의 제균 성공률이 순차치료에 비하여 근소하게 우수한 배경에는, 클래리스로마이신 또는 메트로니다졸 중 하나에만 내성인 경우 동시치료가 순차치료에 비하여 효과적이라는 점이 있다.

10일 동시치료의 종합 제균 성공률(pooled eradication rate)은 ITT 85.1%, PP 90.6%이었고, 14일 동시치료는 ITT 85.5%, PP 93.8%였다.⁸⁵⁻¹⁰⁰ 국내 연구만 분석 시에도 10일과 14일 동시치료의 제균 성공률은 통계적 차이를 보이지 않았다(Fig. 5B).⁹⁴ 2018년 이후 데이터를 추가하여 분석한 결과에서도 10일과 14일 동시치료 간 ITT, PP 분석 모두 통계적 차이가 없었으며, 국내 연구만 별도 분석 시에도 동일한 결과를 보였다(Fig. 5C).⁸⁵⁻¹⁰⁰

동시치료는 다른 제균 요법에 비하여 부작용이 크다는 근거가 없었으며,⁸⁵⁻¹⁰⁰ 복용법이 단순하고 복용 기간이 하이브리드 요법(14일)에 비하여 짧다는 장점이 있다. 다만, 4가지 약제를 동시에 복용해야 하는 점은 장애요인이 될 수 있다. 대안으로 유사한 제균 성공률을 보이는 하이브리드 요법이나 역하이브리드 요법을 고려할 수 있으나,^{90,91,99,100} 이들 요법은 14일간의 투여가 필요하므로 환자 편의성 측면에서 10일 동시치료가 우위를 가진다. 항생제 감수성 검사가 가능하다면 검사 기반의 맞춤 치료가 우선적으로 권고된다. 그러나 클래리스로마이신, 아목시실린, 메트로니다졸의 3종 항생제에 동시 노출됨에 따른 장내 미생물총 교란과 이차 내성 유발 가능성은 항생제 사용원칙(antibiotic stewardship) 관점에서 고려되어야 한다.

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

16편의 RCT에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 심각한 문제가 확인되지 않아 종합 근거수준을 GRADE 높음(high)으로 평가하였다.

이득

10일 동시치료의 종합 제균 성공률은 ITT 85.1%, PP 90.6%였다. 14일 동시치료는 클래리스로마이신 포함 3제요법 대비 PP 분석에서 18% 높은 제균 성공률을 보였다.

위해

동시치료는 다른 제균 요법에 비하여 부작용이 크다는 근거

가 없었다. 다만, 3종 항생제 동시 노출에 따른 장내 미생물총 교란 가능성은 고려되어야 한다.

이득과 위해의 균형

동시치료는 85% 이상의 높은 제균 성공률을 달성하면서 부작용이 다른 요법과 동등한 수준이므로, 이득이 위해보다 크다고 판단된다.

다양한 대안

대안으로 하이브리드 요법이나 역하이브리드 요법을 고려할 수 있으나, 14일간의 투여가 필요하므로 환자 편의성 측면에서 10일 동시치료가 우위를 가진다. 항생제 감수성 검사가 가능하다면 맞춤 치료(지침 4)가 우선 권고된다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 복용법이 단순하고 기존 진료지침에서 이미 1차 치료로 권고되어 임상 의에게 익숙하다는 점이 있다. 장애요인으로는 4가지 약제 동시 복용에 따른 환자의 복약 부담이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

전 기간 동일한 약제를 복용하는 단순한 복용법은 환자 수용성이 높을 것으로 판단된다. 다만, 고령 환자에서는 복약 횟수에 따른 순응도 저하가 우려된다.

지침 6-1. 10-14일간의 비스무트 4제요법을 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 경험적 제균 치료로 사용할 수 있다.
권고강도: 약함; 근거수준: 중등도
전문가 의견: 완전 동의(16.7%), 대부분 동의(30.3%), 부분적 동의(22.7%), 대부분 비동의(9.1%), 완전 비동의(1.5%), 잘 모름(16.7%) [동의율 69.7% (46/66)]

지침 6-2. 비스무트 4제요법은 약물 부작용이 높고 구제요법으로 사용할 가능성이 있어 다른 제균 치료를 사용할 수 없는 경우에 1차 치료로 사용할 것을 제안한다.
권고강도: 약함; 근거수준: 전문가 합의
전문가 의견: 완전 동의(32.8%), 대부분 동의(29.7%), 부분적 동의(21.9%), 대부분 비동의(3.1%), 완전 비동의(0%), 잘 모름(12.5%) [동의율 84.4% (54/64)]

클래리스로마이신 내성이 증가함에 따라 비스무트 4제요법이 높은 제균 성공률을 유지할 수 있는 1차 치료 전략으로 국제적으로 인정되고 있다. Maastricht VI/Florence 합의문 및 Toronto 합의문에서 항생제 내성이 15% 이상인 지역에서

10-14일간의 비스무트 4제요법을 경험적 치료의 표준으로 권고하고 있으며,^{15,101} American College of Gastroenterology (ACG) 2024 진료지침에서도 항생제 감수성이 확인되지 않은 경우 10일간의 최적화된 비스무트 4제요법을 제시하였다.¹⁶

항생제 감수성이 확인되지 않은 1차 제균 치료제로 비스무트 4제요법의 제균 성공률을 비교하기 위하여, 순차치료와 비교한 5편 및 동시치료와 비교한 8편의 RCT에 대하여 메타분석을 시행하였다(Supplementary Table 2).^{94,95,102-109} 비스무트 4제요법의 제균 성공률은 81.3%로 순차치료의 83.5%와 유의한 차이가 없었으며(RR 0.98, 95% CI 0.92-1.05; $p=0.61$) (Fig. 6A), 동시치료와의 비교에서도 비스무트 4제요법의 제균 성공률 81.8%와 동시치료의 81.4% 간에 유의한 차이가 없었다(RR 0.98, 95% CI 0.91-1.05; $p=0.54$) (Fig. 6B). 다만, 분석에 포함된 연구에서 치료 기간의 이질성이 있어 치료 기간에 따른 세부 분석이 불가능하였으며, 국내 연구가 단 1편만 포함되었다는 제한점이 있었다.⁹⁴

비스무트 4제요법은 항생제 감수성 검사가 불가능한 상황에서도 적용 가능하며, 클래리스로마이신 내성에 영향을 받지

않는다는 장점이 있다. 페니실린 알레르기 환자에서 사용할 수 있는 대체 치료 선택지로서의 가치도 있다. K-Hp-Reg 중간 분석에서 10-14일 비스무트 4제요법의 mITT 제균 성공률은 92.1%로 모든 1차 치료 요법 중 유일하게 90%를 초과하였으나, 전체 1차 치료 처방의 4.4%에 불과하여 1차 치료에서의 활용이 저조한 것으로 나타났다.¹³ 이는 부작용에 대한 우려와 구제요법으로의 보류 인식이 주된 원인으로 추정된다. 그러나 2024년 Hp-EuReg 연구에 따르면 비스무트 4제요법 사용 시 약 40%에서 부작용이 발생하였으며, 약 6.5%에서는 중등도 이상의 부작용이 보고되었다.^{110,111} 복약 횟수가 1일 4회까지 많아 환자 순응도가 저하될 수 있으며, 고령자 및 다약제 복용 환자에서는 복약 스케줄 관리가 특히 어렵다. 또한 1차 치료 실패 시 구제요법으로 사용될 수 있으므로, 일괄적 1차 치료보다는 특정 임상 상황(페니실린 알레르기, 다른 1차 요법 사용 불가 등)에서 선택적으로 적용하는 것이 합리적이다.

권고 고려사항
근거수준(GRADE 적용)

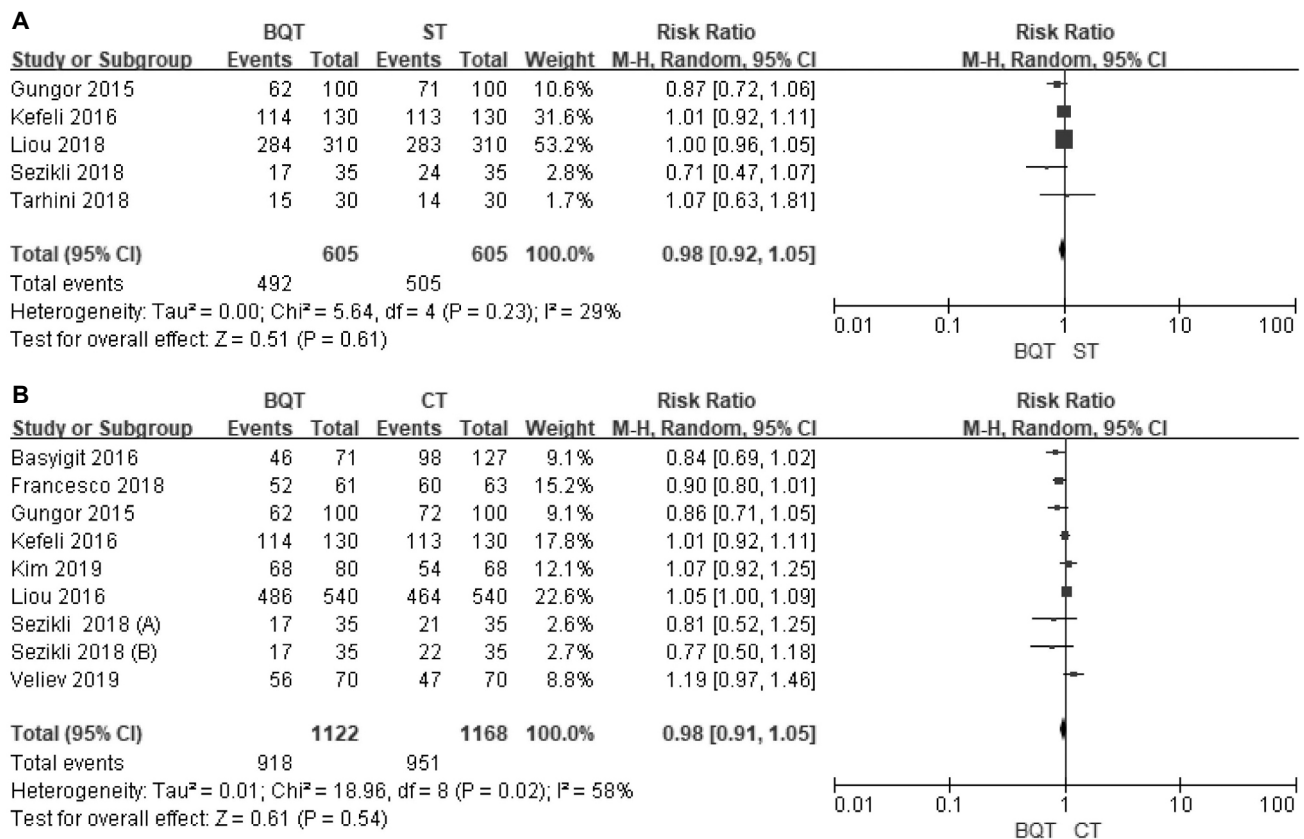


Fig. 6. (A) Meta-analysis of *H. pylori* eradication rates between bismuth quadruple therapy and sequential therapy. (B) Meta-analysis of *H. pylori* eradication rates between bismuth quadruple therapy and concomitant therapy. BQT, bismuth-based quadruple therapy; ST, sequential therapy; CT, concomitant therapy; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

순차치료 비교 5편, 동시치료 비교 8편의 RCT를 메타분석하였다. 치료 기간의 이질성과 국내 연구 1편만 포함된 점을 고려하여 GRADE 중등도(moderate)로 평가하였다. 지침 6-2는 전문가 합의에 의한 권고이다.

이득

비스무트 4제요법의 제균 성공률은 81.3–81.8%로 순차치료·동시치료와 동등하였다. K-Hp-Reg에서 10–14일 비스무트 4제요법의 mITT 제균 성공률은 92.1%로 모든 1차 치료 중 유일하게 90%를 초과하였다. 클래리스로마이신 내성에 영향을 받지 않으며 페니실린 알레르기 환자에서도 사용 가능하다.

위해

Hp-EuReg 연구에서 약 40%에서 부작용이 발생하였으며, 약 6.5%에서 중등도 이상의 부작용이 보고되었다. 복약 횟수가 1일 4회까지 많아 환자 순응도가 저하될 수 있다.

이득과 위해의 균형

높은 제균 성공률을 보이나 부작용 빈도(약 40%)가 다른 요법에 비해 높고 복약 스케줄이 복잡하다. 1차 치료 실패 시 구제요법으로 사용될 수 있으므로, 특정 임상 상황에서 선택적으로 적용하는 것이 합리적이다.

다양한 대안

1차 경험적 치료의 주요 대안은 동시치료(지침 5)이며, 항생제 감수성 검사가 가능한 경우 맞춤 치료(지침 4)가 우선 고려된다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 국제 가이드라인과의 정합성과 K-Hp-Reg에서 확인된 높은 제균 성공률(92.1%)이 있다. 장애요인으로는 부작용 우려와 구제요법으로의 보류 인식이 있으며, 1차 치료 처방의 4.4%에 불과한 저조한 활용률이 이를 반영한다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

복잡한 복약 스케줄과 높은 부작용 빈도는 환자 수용성을 저하시킬 수 있다. 반면, 높은 제균 성공률은 치료 실패 경험에 있는 환자에서 긍정적으로 받아들여질 가능성이 있다.

지침 7. 클래리스로마이신 포함 3제요법은 항생제 감수성 검사를 시행할 수 없고 지역의 클래리스로마이신 내성이 15% 미만일 것으로 예상되는 경우에는 제한적으로 사용할 수 있다
권고강도: 약함; 근거수준: 중등도

전문가 의견: 1차 투표—완전 동의(21.9%), 대부분 동의(10.9%), 부분적 동의(20.3%), 대부분 비동의(21.9%), 완전

비동의(4.7%), 잘 모름(20.3%) [동의율 53.1% (34/64), 합의 미달]. 수정 후 2차 투표—동의율 73.9% (34/46)

2020년 발표된 헬리코박터 파일로리 감염 치료에 대한 국내 임상진료지침에서는 1차 제균 치료 중 하나로 클래리스로마이신 포함 3제요법(양성자펌프억제제 표준용량, 아목시실린 1 g, 클래리스로마이신 500 mg 하루 2회) 14일 치료를 권고하였다.^{9,10} 이번 개정안에서는 2018년 이후 발표된 클래리스로마이신 포함 3제 14일 치료를 이용한 RCT 3편과, 이전 지침에서 분석된 연구 중에서 14일 치료의 제균 성공률을 보고한 6편을 포함하여 제균 성공률을 분석하였다(Supplementary Table 2).^{18,112–119} 각 연구에 대한 질평가는 Supplementary Table 3에 제시하였다.

9개 연구에서 도출된 클래리스로마이신 포함 3제 14일 치료의 ITT 제균 성공률은 73.5% (95% CI, 71.2–75.7%)였고, PP 제균 성공률은 82.1% (80.0–84.1%)였다. 그 중 2009년 이전 연구 3개의 제균 성공률은 ITT 79.8% (75.9–83.2%), PP 87.6% (84.1–90.5%), 2010년부터 2019년 사이 진행된 연구 3개의 제균 성공률은 ITT 76.1% (71.8–79.9%), PP 84.3% (80.3–87.6%)였고, 2020년 이후의 연구 3개의 제균 성공률은 ITT 66.9% (63.1–70.5%), PP 76.2% (72.4–79.7%)로 연도에 따른 제균 성공률은 유의한 차이를 보였다($p<0.001$) (Fig. 7). ITT 제균 성공률이 경험적 1차 치료 요법으로 통상 요구되는 80% 이상의 기준에 미치지 못하므로, 항생제 감수성 검사를 시행하지 않는 상황에서 클래리스로마이신 포함 3제요법은 경험적 1차 치료로 사용하는데 있어 1차 선택지가 되기는 어렵다.¹²⁰

K-Hp-Reg 중간 분석에서도 14일 3제요법의 mITT 제균 성공률은 77.9% (2,655명)로 80% 기준에 미달하였으며, 7일 3제요법은 71.1% (888명)에 불과하였다.¹³ 다변량 분석에서 7일 3제요법은 14일 3제요법 대비 제균 실패와 유의하게 연관되었다(OR 0.75, 95% CI 0.62–0.90; $p=0.002$).¹³ 한편, 7일 3제요법의 사용 비율은 K-Hp-Reg 등록 초기(2021년) 29.0%

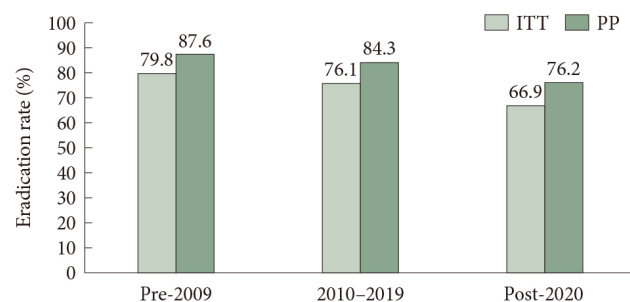


Fig. 7. *H. pylori* eradication rates with 14-day standard triple therapy by study period (Korean randomized controlled trials). ITT, intention-to-treat analysis; PP, per-protocol analysis.

에서 2023년 5.2%로 유의하게 감소하였으며($p<0.001$), 이는 진료지침 개정의 임상적 파급력을 보여주는 결과이다.¹³ 또한 연구 시기별 제균 성공률의 변동성이 관찰되어, 근거수준은 한단계 낮추어 중등도로 평가하였다.

한편, 이러한 근거에도 불구하고 클래리스로마이신 포함 3제요법을 1차 치료에서 완전히 배제하는 권고에 대해서는 1차 전문가 투표에서 3분의 2 이상의 합의에 이르지 못하였다. 이는 본 요법이 이전 가이드라인에서 1차 치료로 권고되어 왔으며, 실제 임상 현장에서도 오랜 기간 동안 널리 사용되어 온 치료 전략이라는 점이 반영된 결과로 해석된다. 위원회는 제균 효과 감소에 대한 근거와 현재 임상 진료 현실 간의 간극을 고려하여 조건부 권고를 제시하는 것이 합리적이라고 판단하였다. 이에 따라 지역 사회에서 클래리스로마이신 내성률이 낮은 것으로 확인된 경우(15% 미만) 또는 항생제 감수성 검사가 시행된 상황에서는 클래리스로마이신 포함 3제요법을 제한적으로 사용할 수 있도록 하였다. 이러한 접근은 근거 중심의 권고와 임상현장의 수용 가능성, 그리고 현행 진료 관행을 종합적으로 반영한 것이다.

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

9개의 국내 RCT를 분석하였으며, 연구 시기별 제균 성공률의 유의한 변동성이 관찰되어(2009년 이전 ITT 79.8% → 2020년 이후 66.9%) 비일관성을 고려하여 한 단계 하향 조정하였다. 종합 근거수준은 GRADE 중등도(moderate)로 평가하였다.

이득

클래리스로마이신 감수성이 확인된 환자에서 7일 3제요법의 PP 제균 성공률은 89.7%로 수용 가능한 수준이었다. 복용법이 단순하고 약제비가 저렴하다는 장점이 있다.

위해

항생제 감수성 미확인 상태에서 경험적 클래리스로마이신 3제요법의 ITT 제균 성공률은 66.9–73.5%로 80% 기준에 미달한다. 제균 실패는 환자의 재치료 부담과 항생제 내성 증가를 초래할 수 있다.

이득과 위해의 균형

감수성 미확인 상태에서의 경험적 사용은 낮은 제균 성공률로 인해 위해가 이득을 초과할 가능성이 있다. 지역 내 클래리스로마이신 내성률이 15% 미만인 경우에 한하여 조건부 사용이 합리적이다.

다양한 대안

주요 대안으로 DPO-PCR 기반 맞춤 치료(지침 4), 10일 동시치료(지침 5), 비스무트 4제요법(지침 6)이 있다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

장애요인으로서는 국내 클래리스로마이신 내성률이 33%로 높아 대부분의 지역에서 15% 미만 조건을 충족하기 어렵다는 점이 있다. 촉진요인으로서는 오랜 기간 사용되어 온 치료 관행과 처방의 간편성이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

복용법이 간단하고 약제비가 저렴하여 환자 접근성이 높다. 그러나 낮은 제균 성공률에 따른 재치료 필요성은 환자의 부담을 증가시킨다. 감수성 검사 기반 맞춤 치료의 대안에 대해 충분히 설명하고 공동 의사결정을 하는 것이 권장된다.

지침 8. 칼륨경쟁적위산분비억제제 기반의 항생제 병합 치료는 헬리코박터 파일로리 제균을 위한 1차 치료로 양성자 펌프억제제 기반의 항생제 병합치료를 대체할 수 있다.
권고강도: 강함; 근거수준: 중등도
전문가 의견: 완전 동의(46.9%), 대부분 동의(28.1%), 부분적 동의(23.4%), 대부분 비동의(0%), 완전 비동의(0%), 잘 모름(1.6%) [동의율 98.4% (63/64)]

적절한 위산억제는 헬리코박터 파일로리 제균에 필요한 요소이다. 최근 개발된 P-CAB은 PPI와 비교해 빠르고 강한 위산억제 효과를 지닌다고 알려져 제균 치료에도 사용되고 있다.^{20,21}

본 가이드라인에서는 PPI와 P-CAB을 직접 비교한 RCT를 검색하여, PPI 또는 P-CAB에 같은 항생제 조합을 사용하여 비교한 연구 19개에 대한 메타 분석을 진행하였다(Supplementary Table 2).¹²¹⁻¹³⁹ 보노프라잔(vonoprazan) 연구가 14개로 가장 많았고, 테고프라잔(tegoprazan) 연구 4개와 케베프라잔(keverprazan) 연구 1개가 포함되었다. 각 연구에 대한 질평가 대부분의 연구가 PPI에 대한 P-CAB의 효과의 비열등성을 검정한 연구였고, 보노프라잔 연구 중에서 4개 연구는 P-CAB의 우월성을 검정하였다. 각 연구의 질평가는 표에 정리되어 있다(Supplementary Table 3).

P-CAB 기반 제균 요법은 PPI 기반 제균 요법에 비해 효과적이었고(86.3% vs. 78.8%, RR 1.08, 95% CI 1.04–1.12)(Fig. 8A), 같은 치료 기간을 비교한 연구 13개를 분석하였을 때도 더 효과적이었다(84.7% vs. 76.6%, RR 1.09, 95% CI 1.04–1.15). 보노프라잔은 PPI와 비교하여 효과적인 제균 성적을 보였고(88.4% vs. 79.0%, RR 1.10, 95% CI 1.05–1.15),

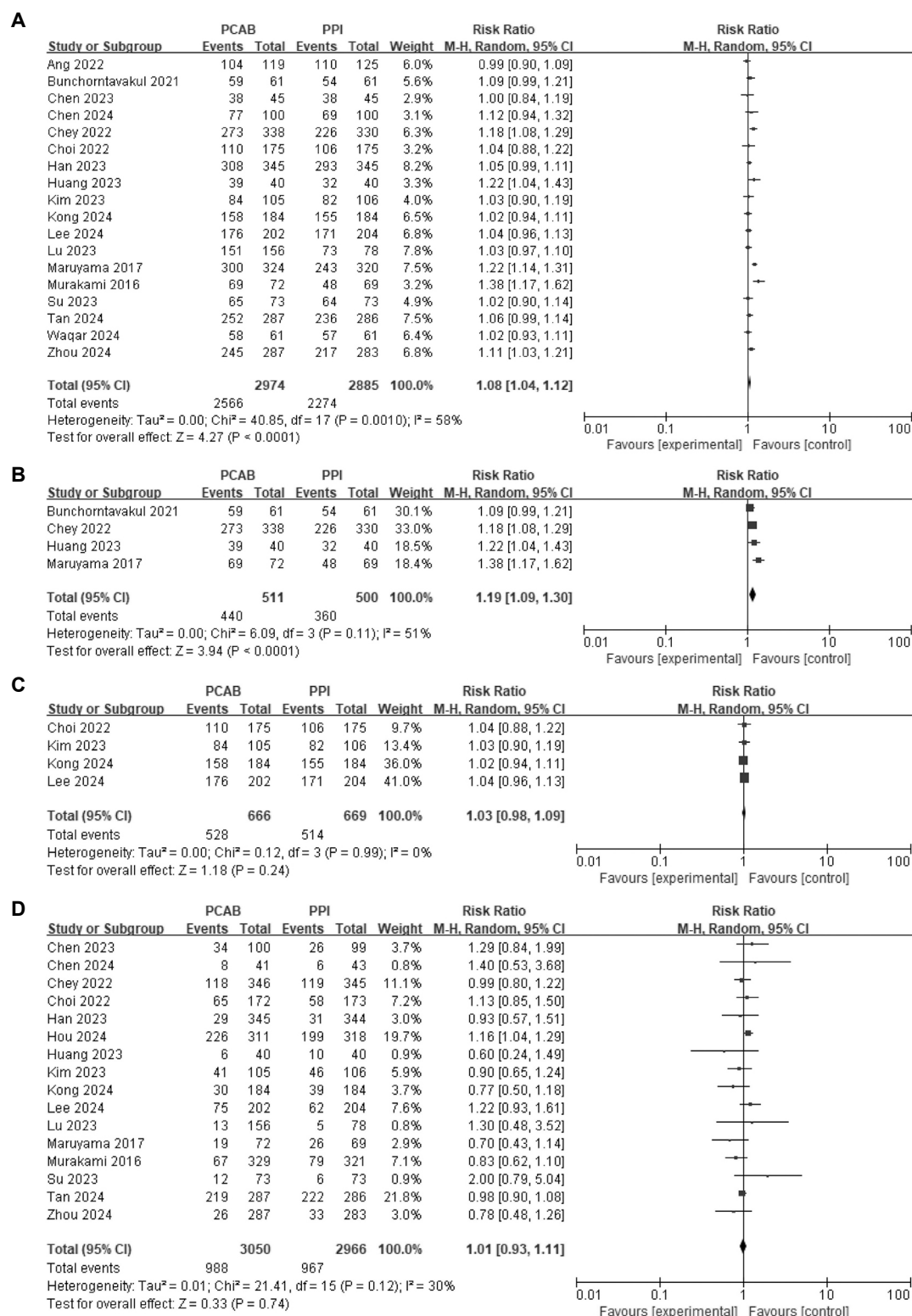


Fig. 8. (A) Meta-analysis comparing potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor regimens for *H. pylori* eradication (intention-to-treat analysis). (B) Meta-analysis of 4 superiority trials evaluating vonoprazan versus proton pump inhibitor in *H. pylori* eradication therapy. (C) Meta-analysis evaluating tegoprazan versus proton pump inhibitor in *H. pylori* eradication therapy. (D) Meta-analysis of adverse event rates comparing potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor regimens for *H. pylori* eradication. P-CAB, potassium-competitive acid blocker; PPI, proton pump inhibitor; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

PPI 대비 우월성을 검정한 4개의 논문만 따로 분석하였을 때도 제균 치료에 더 효과적이었다(86.1% vs. 72.0%, RR 1.19, 95% CI 1.09–1.30) (Fig. 8B). 테고프라잔은 메타 분석에서 PPI와 비교하여 제균에 더 효과적이지는 않았다(79.3% vs. 76.8%, RR 1.03, 95% CI 0.98–1.09) (Fig. 8C). 국내에서 진행된 테고프라잔 연구는 3개였고, 다기관연구로 테고프라잔과 란소프라졸(lansoprazole) 3제요법 7일을 비교한 연구에서 ITT 제균 성공률은 테고프라잔 62.86% (110/175), 란소프라졸 60.57% (106/175)로 기대에 미치지 못한 결과를 보여주었다.¹²⁶ 단일기관에서 10일 순차치료를 비교하였을 때, 테고프라잔 기반 순차 치료는 PP 분석에서 87.1% (95% CI 82.5–91.8%)로 에소메프라졸(esomeprazole) 기반 치료 83.8% (78.7–88.9%)와 비교하여 더 높은 제균 성공률을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.¹³⁶ 4개 대학병원에서 217명의 환자를 대상으로 14일 비스무트 4제요법을 비교한 연구에서는 PP 분석에서 테고프라잔 기반 치료는 90.2%, 란소프라졸 기반 치료는 82.4%로 차이는 7.9% (95% CI -2.5–18.2%)로 비열등함을 증명하여, PPI기반 요법을 대체할 수 있다는 근거를 마련하였다.¹³⁰

P-CAB 또는 PPI 포함 제균 치료의 부작용을 보고한 16개 연구에 대한 메타 분석에서 부작용은 P-CAB 32.8%, PPI 31.8%로 두 군간 부작용 발생의 차이는 없었다(RR 1.01, 95% CI 0.93–1.11) (Fig. 8D).

헬리코박터 제균 치료에 있어 P-CAB은 PPI와 비교하여 유사한 제균 성공률을 보여 PPI만큼 효과적인 약제라 할 수 있다. 또한 P-CAB은 CYP2C19 유전자 다형성에 의한 대사 영향을 받지 않아, CYP2C19 rapid metabolizer 비율이 높은 동아시아 인구에서 PPI 대비 안정적인 위산 억제제를 기대할 수 있다는 약리학적 이점이 있다. 일부 연구에서는 강력한 위산억제 효과로 인해 보노프라잔 기반 요법이 항생제 내성 균주에서도 더 높은 제균 성공률을 보였다는 보고가 있으나, 다른 P-CAB 제제에 대해서는 근거가 충분하지 않다.^{125,140}

보노프라잔 우월성 검정 4개 연구는 비뚤림, 이질성, 불확실성, 간접성, 발표편향의 측면에서 모두 신뢰할만한 수준으로 근거수준은 높음으로 평가되었고, 테고프라잔 연구는 효과 차이가 작고, 신뢰구간이 1을 일부 포함하여 한단계 낮추어 중등도로 평가하였다. 그러나, 아직 국내 P-CAB에 대한 data가 부족하고, 어떤 항생제 조합과 기간을 사용해야 할 지에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

권고 고려사항

근거수준(GRADE 적용)

PPI와 P-CAB을 직접 비교한 19편의 RCT를 메타분석하였다. 보노프라잔 우월성 검정 4편은 근거수준 높음으로 평가되

었고, 테고프라잔 연구는 효과 차이가 작고 신뢰구간이 1을 일부 포함하여 중등도로 평가하였다.

이득

P-CAB 기반 제균 요법은 PPI 기반 요법 대비 더 효과적이었다(86.3% vs. 78.8%, RR 1.08). P-CAB은 CYP2C19 유전자 다형성에 의한 대사 영향을 받지 않아 동아시아 인구에서 PPI 대비 안정적인 위산 억제를 기대할 수 있다.

위해

부작용 발생률은 P-CAB 32.8%, PPI 31.8%로 양 군 간 유의한 차이가 없었다(RR 1.01). P-CAB 특이적인 심각한 안전성 우려는 보고되지 않았다.

이득과 위해의 균형

P-CAB은 PPI와 동등하거나 우월한 제균 성공률을 보이면서 부작용은 유사한 수준이므로, PPI를 대체하는 위산억제제로서의 이득이 위해보다 크다. 다만, 국내에서 보노프라잔은 아직 사용 불가하며, 테고프라잔에 대한 근거는 제한적이다.

다양한 대안

기존 PPI가 표준 위산억제제로 사용 가능하다. 국내에서는 테고프라잔이 사용 가능하며, 추후 펙수프라잔과 자스타프라잔이 추가될 예정이다. 최적의 항생제 조합과 치료 기간에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 P-CAB의 국내 허가 및 건강보험 급여 적용, 전문가 동의율 98.4%의 높은 합의 수준이 있다. 장애요인으로는 국내 P-CAB 임상 데이터의 부족과 보노프라잔 미허가 상태가 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

동일한 복용법과 유사한 부작용 프로필을 고려할 때 환자 수용성에 큰 차이는 없을 것으로 예상된다. 다만, 일부 P-CAB 제제의 약가가 PPI보다 높을 수 있어 비용 측면에서의 고려가 필요하다.

4) 구제요법

이전 진료지침 검색 이후로 한정하여 시행한 체계적 문헌 검색에서 구제요법에 대한 무작위 대조군 연구는 총 12편이 검색이 되었다. 각 문헌들의 질평가 결과는 Supplementary Table 3에 제시하였고 각 연구들의 특징은 Supplementary Table 2에 정리가 되어 있다. 이전 진료지침에서 선택된 36개

의 문헌들과 이번에 검색된 12개의 문헌들을 종합하여 먼저 클래리스로마이신이 포함된 요법에 실패한 경우 효과적인 요법들에 대한 연구들을 정리하였고, 이후 1차 또는 2차 치료로 비스무트 4제요법에 실패한 경우에 대한 문헌들을 정리하여 권고문을 도출하였다.

지침 9-1. 클래리스로마이신 포함 3제요법 또는 동시치료에 실패한 경우, 헬리코박터 파일로리 감염의 2차 제균 치료로 비스무트 4제요법 10-14일 치료를 권고한다.

권고강도: 강함; 근거수준: 중등도

전문가 의견: 완전 동의(82.8%), 대부분 동의(12.5%), 부분적 동의(4.7%), 대부분 비동의(0%), 완전 비동의(0%), 잘 모름(0%) [동의율 100% (64/64)]

이전 진료지침에서 1차 치료로 클래리스로마이신을 포함한 요법에 실패한 경우 2차 치료로 비스무트 4제요법의 효과를 살펴본 RCT는 9개가 있었다. 이 9개의 RCT에서 비스무트 4제요법의 종합 제균 성공률은 75.5% (95% CI 71.6-79.1%)였다.⁹ 치료기간에 대한 하위 분석에서 10일/14일 치료의 종합 제균 성공률은 81.6% (95% CI 76.9-85.6%)였고 7일 치료의 종합 제균 성공률은 68.4% (95% CI 62.0-74.2%)로 10일/14일 치료가 유의하게 높은 제균 성공률을 보였기 때문에 치료기간은 10일 또는 14일을 권고한다. 이번에 검색된 문헌에서 1차 치료로 클래리스로마이신 포함 3제요법 또는 동시치료에 실패한 뒤 비스무트 4제요법을 이용한 RCT는 1개가 있었다.¹⁴¹ 이 연구에서 2차 치료로서 비스무트 4제요법 10일 치료의 ITT 제균 성공률은 87.5% (245/280)였고, PP 제균 성공률은 92.8% (245/264)로 높은 제균 성공률을 보여주었다. 부작용은 77% (211/273)의 환자에서 나타나 비교적 높았지만 대부분은 경미한 부작용이었으며 80% 이상의 약을 복용하였던 환자들은 95.6% (260/272)로 높은 순응도를 보였다.

구제요법들을 대상으로 한 네트워크 메타분석에서, 비스무트 4제요법 10일/14일 치료의 종합 제균 성공률은 78.8%였으며, 7일 치료를 기준으로 하였을 때, 10일/14일 치료의 제균 성공률OR는 2.02 (95% CI 1.32-3.07)로 유의하게 높았다.¹⁴² 탈락률의 경우, 10일/14일 치료는 7일 치료와 유의한 차이를 보이지 않아(OR 1.11, 95% CI 0.78-1.59) 순응도 측면에서 7일 치료와 유사함을 보여주었다. 따라서 비스무트 4제요법 10일/14일 치료는 클래리스로마이신을 포함한 요법에서 실패한 환자에서 2차 치료로 사용되었을 시에 높은 제균 성공률을 보여주는 요법이다. 부작용은 다소 높지만 대부분은 경미한 부작용이며, 순응도 측면에서도 다른 요법에 비해 떨어지지 않아 사용이 권고된다. 항생제 내성률 측면에서는 최근의 헬리코박터 파일로리의 항생제 내성 전국 조사에서 메트로니다

졸의 내성률은 29.5%로 높게 보고되었다.¹² 하지만 최근의 리뷰에서는 메트로니다졸의 내성이 비스무트 4제요법에 크게 영향을 주지 않는다는 보고가 있으며, 치료 용량과 기간을 증가시켜 극복할 수 있기 때문에 우리나라에서 적절한 구제요법으로 생각된다.¹⁴³

1차 치료로 클래리스로마이신 포함 3제요법에 실패한 뒤 레보플록사신 포함 3제요법의 효과를 살펴본 연구들도 상당수 있다. 이전 진료지침에서 1차 치료에서 실패한 뒤 레보플록사신 포함 3제요법의 효과를 본 RCT는 8개가 있었으며 종합 제균 성공률은 73.1% (95% CI 68.4-77.3%)였다.⁹ 하위 그룹 분석에서 10일/14일 치료의 제균 성공률은 78.5% (95% CI 71.9-84.6%)로 7일 치료의 69.1% (95% CI 61.6-74.9%)보다 유의하게 높았다. 하지만 레보플록사신 포함 3제요법의 가장 큰 제한점은 레보플록사신 내성이 있는 경우 제균 효과가 상당히 감소한다는 것이다. 레보플록사신 포함 3제요법에 대한 체계적 문헌고찰에서 감수성 검사에 따른 제균 성공률의 차이를 보고한 연구는 9개가 있었으며, 감수성이 있는 군주에서 제균 성공률은 81.1%였으나 레보플록사신에 대한 내성이 있는 경우 제균 성공률은 36.3%로 유의하게 낮아진다고 보고하였다.¹⁴⁴ 국내의 전국 단위 항생제 내성 조사에서는 레보플록사신에 대한 내성은 37.0%로 매우 높게 나타났다.¹² 앞선 체계적 문헌고찰의 감수성에 따른 제균 성공률의 추정치를 넣어서 계산해보면, 국내의 내성률 상황에서 레보플록사신 포함 3제요법의 제균 성공률은 64.5%로 추정된다. 특히 경기도 지방에서 구제치료를 대상이 되는 환자들을 대상으로 시행한 감수성 결과에서는 레보플록사신의 내성률이 70.7%까지도 보고된 바 있어 주의를 요한다.¹⁴⁵ 특히 클래리스로마이신과 퀵놀론계 항생제 사이의 교차내성이 보고되어 있어,¹⁴ 1차 치료로 클래리스로마이신 포함 요법에 실패한 환자에서는 레보플록사신 내성이 동반되어 있을 가능성을 고려해야 한다. 실제로 이전 진료지침에 포함되었던 연구 중 국내 RCT는 1개가 있었으며, 이는 1차 치료로 클래리스로마이신 포함 3제요법에 실패한 76명의 환자를 대상으로 레보플록사신 포함 3제요법 7일치료와 비스무트 3제요법 7일치료의 효과에 대해 분석하였다.¹⁴⁶ 그 결과 레보플록사신 포함 3제요법의 제균 성공률은 53.3% (16/30)였고 비스무트 4제요법의 제균 성공률은 62.9% (22/35)로 양 군에 유의한 차이는 없었지만, 7일 치료임을 감안하더라도 매우 낮은 제균 성공률을 보였다.

따라서 국내에서 구제치료를 레보플록사신 기반의 요법은 신중히 선택해야 하며 DUR을 확인하여 레보플록사신 사용력이 없거나 항생제 감수성 검사를 통해 감수성이 확인된 환자를 대상으로 한정하여 사용하는 것이 제균 성공률을 높이는 방법으로 생각된다.

지침 9-2. 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 또는 2차 제균 치료로 비스무트 4제요법에 실패한 경우, 리파부틴 3제요법 또는 이전에 사용하지 않은 항생제를 포함하여 비스무트와 병용하는 요법을 고려할 수 있다. 또한 지역별 항생제 내성을 고려하여 레보플록사신 3제요법이나 4제요법을 제한적으로 시도해 볼 수 있다.

권고강도: 약함; 근거수준: 매우 낮음

전문가 의견: 완전 동의(25.0%), 대부분 동의(23.4%), 부분적 동의(40.6%), 대부분 비동의(0%), 완전 비동의(1.6%), 모름(9.4%) [동의율 89.1% (57/64)]

1차 제균 치료로 클래리스로마이신 포함 3제요법 또는 동시치료에 실패한 후 2차 치료로 비스무트 4제요법에 실패한 경우나 1차 제균 치료로 비스무트 4제요법에서 실패한 경우에 클래리스로마이신이 포함된 요법을 다시 사용하는 것을 부적절하다. 1차 제균 치료로 비스무트 4제요법을 사용하였다는 것은 분자 기반의 진단으로 이미 항생제 내성이 증명되었거나 이전 항생제 사용력으로 클래리스로마이신 내성이 의심되는 경우이기 때문이다. 일반적으로 클래리스로마이신, 레보플록사신, 리파부틴(rifabutin)의 경우 내성이 있거나 의심되는 경우 해당 항생제를 다시 사용하는 것은 추천되지 않지만 아목시실린이나 메트로니다졸의 경우 다시 사용이 가능하다.¹⁴⁷ 그리고 2차 또는 3차 치료에서 이전에 실패한 항생제를 알고 있다면, 이를 바탕으로 한 경험 치료도 항생제 감수성 검사를 기반으로 한 치료와 유사한 효과를 낼 수 있다는 연구도 있다.¹⁴⁸ 이상의 원칙들을 바탕으로 여러 요법들이 시도될 수 있으나, 검색된 근거들은 한정적이다.

리파부틴 포함 3제요법은 PPI, 리파부틴, 아목시실린을 하루 두 번 7일에서 14일간 사용하는 요법이다. 중국에서 시행된 3차 치료 환자를 대상으로 리파부틴 포함 3제요법(14일)과 비스무트 4제요법(14일)의 효과를 비교한 연구가 있었으며 각 군에 182명이 배정되었다. 리파부틴 포함 3제요법의 ITT 제균 성공률은 89.0% (162/182)였고 비스무트 4제요법의 ITT 제균 성공률은 89.6% (163/182)로, 양 군에 유의한 차이가 없었다.¹⁴⁹ 중등도 이상의 부작용은 리파부틴 포함 3제요법 군에서 14.3% (26/182), 비스무트 4제요법 28.6% (52/182)에서 발생하여 리파부틴 포함 3제요법 군에서 유의하게 적게 발생하였다.

순응도(전체 처방약의 80% 이상 복용)역시 각각 96.2%, 85.4%로 리파부틴 포함 3제요법 군에서 유의하게 높았다. 단, 이 연구는 3차 치료 환자들을 대상으로 하였지만 이전에 비스무트 4제요법을 사용하지 않았던 환자들을 대상으로 하였으므로 이 권고문이 제시하고자 하는 상황과는 정확하게 일치하지는 않은 점을 감안해야 하겠다. 국내에서 시행된 RCT로는

비스무트 4제요법에 실패한 환자를 대상으로 일반용량과 고용량의 PPI 기반의 리파부틴 포함 3제요법을 비교한 연구가 있다.¹⁵⁰ 일반용량의 PPI를 사용한 경우에 리파부틴 포함 3제요법 7일치료의 ITT 제균 성공률은 78.1% (25/32), PP 제균 성공률은 80.6% (25/31)였다. 고용량의 PPI를 사용할 경우 ITT 제균 성공률은 96.3% (26/27), PP 제균 성공률은 100% (26/26)로 매우 높은 제균 성공률을 보여 비스무트 4제요법에 실패한 환자에서 유망한 요법으로 생각된다. 이 요법의 제균 성공률 역시 리파부틴에 대한 내성에 영향을 받으나 아직 우리나라에서 리파부틴에 대한 내성은 극히 적은 것으로 추정된다. 최근 국내의 한 기관의 발표 자료에서 리파부틴 내성률은 0.8% (14/1,792)로 보고되었다.¹⁵¹ 따라서 리파부틴 포함 3제요법은 비스무트 4제요법에서도 실패한 환자에서 유망한 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 매우 드물게 골수독성이 있으므로 모니터링에 주의를 요하며, 결핵균에 대한 내성을 유발할 수 있어 이를 고려한 처방이 필요 하겠다.¹⁵²

비스무트 4제요법에서 메트로니다졸과 테트라사이클린(tetracycline) 대신에 다른 항생제를 사용하는 요법을 변형된 비스무트 4제요법(modified bismuth quadruple therapy, mBQT)이라고 한다. 비스무트 4제요법이 실패한 경우에 변형된 비스무트 4제요법이 효과가 있는 지에 대한 RCT 연구는 존재하지 않지만, 3차 치료에서 변형된 비스무트 4제요법과 비스무트 4제요법의 효과를 비교하여 동등함은 증명한 연구들이 있다. 변형된 비스무트 4제요법에 사용된 항생제들은 아목시실린, 레보플록사신, 미노사이클린(minocycline) 등이 있다. 2차 또는 3차 치료 환자를 대상으로 한 중국의 한 연구에서는 PPI, 비스무트, 아목시실린, 레보플록사신을 병용하는 요법(PALB)을 비스무트 4제요법과 비교한 연구에서 ITT 제균 성공률은 각각 83.0% (117/141), 88.1% (126/143)로 양 군에 유의한 차이가 없었지만, 부작용은 각각 5%와 22.4%에 나타나 비스무트 4제요법 군에서 유의하게 높았다.¹⁵³ 또 다른 RCT는 3차 치료 환자들을 대상으로 비스무트 4제요법에서 테트라사이클린 대신 아목시실린을 사용한 요법(PAMB)과 전통적인 비스무트 4제요법을 비교하였다. 아목시실린을 사용한 군의 ITT 제균 성공률과 PP 제균 성공률은 각각 88.5% (138/156), 93.7% (133/142)였고 전통적인 비스무트 4제요법의 경우 ITT 제균 성공률과 PP 제균 성공률은 각각 87.2% (136/156), 95.3% (122/128)로 양 군의 유의한 차이가 없었으나, 중등도 이상의 부작용은 14.7%와 26.9%로 전통적인 비스무트 4제요법군에서 유의하게 높았다($p=0.008$).¹⁵⁴ 마지막 RCT 역시 3차 치료 환자들을 대상으로 테트라사이클린 대신에 미노사이클린을 사용한 요법과 전통적인 비스무트 4제요법을 비교하였는데, 미노사이클린을 사용한 군과 기존 요법의 ITT 제균 성공률은 각각 88.0% (162/184), 88.6% (163/184)

로 양 군에 차이가 없었으며 부작용 측면에서도 차이가 없음을 보고하였다.¹⁵⁵ 이상의 연구들을 보면, 메트로니다졸과 테트라사이클린 대신에 아목시실린이나 레보플록사신 또는 미노사이클린을 사용한 변형된 비스무트 4제요법은 구제요법에서 전통적인 비스무트 4제요법과 비슷한 정도의 효과를 보이는 것으로 생각된다. 하지만, 비스무트 4제요법에서 실패한 환자들에서도 변형된 비스무트 4제요법이 효과적인지 이에 대해서는 더 연구가 필요해 보인다.

레보플록사신 포함 3제요법의 경우 비스무트 4제요법에서 실패한 환자에게 효과를 살펴본 연구는 우리나라에서 시행된 연구가 하나 있다. 1차 치료로 클래리스로마이신 포함 3제요법에 실패하고 2차 치료로 비스무트 4제요법에서 실패한 환자들을 대상으로 레보플록사신 포함 3제요법의 기간 별 제균 성공률을 비교한 연구이다.¹⁵⁶ 7일, 10일, 14일 치료군으로 나누어서 분석하였을 시에 각각의 제균 성공률은 58.3% (7/12), 62.5% (15/24), 73.7% (14/19)였다. 10일/14일 요법에만 국한한다 하더라도 제균 성공률은 67.4% (29/43)로 앞서 소개한 두 가지 요법에 비하면 낮은 제균 성공률을 보인다. 따라서 레보플록사신 포함 3제요법도 비스무트 4제요법 실패 후에 가능한 대안이기는 하나 이전 항생제 사용력과 지역의 항생제 내성 정도를 고려하여 선택하는 것이 필요하겠다.

지침 9-3. 두 번 이상의 제균 치료에 실패한 경우, 항생제 감수성 검사에 기반한 맞춤 치료가 가능한 헬리코박터 파일로

리 전문기관에 의뢰하는 것을 제안한다.

권고강도: 약함; 근거수준: 전문가 합의

전문가 의견: 완전 동의(43.8%), 대부분 동의(15.6%), 부분적 동의(21.9%), 대부분 비동의(6.3%), 완전 비동의(0%), 잘 모름(12.5%) [동의율 81.3% (52/64)]

1차치료에서 비스무트 4제요법 후에 2차치료로 리파부틴이나 레보플록사신 기반의 요법 또는 변형된 비스무트 4제요법이 실패한 경우 그 다음 요법 선택에 대해서는 전문가의 판단이 필요하며 가급적이면 항생제 감수성 검사를 기반으로 한 맞춤 치료가 가능한 기관(상부위장관·헬리코박터 학회에서는 26년 3월 현재 항생제내성 전국거점병원을 5개소; 서울아산병원, 인천성모병원, 춘천성심병원, 경북대병원, 고신대병원 구축하였으며 향후 기관 확대 예정임)으로의 전원이 요구된다. 2차 치료로 비스무트 4제요법에서 실패한 경우라 하더라도 감수성 검사에 기반한 치료는 ITT 제균 성공률 80–90% 이상의 비교적 높은 제균 성공률을 보일 수 있다.^{148,157} 따라서 이 경우에도 전문 기관으로의 전원을 고려할 수도 있겠다. 이상의 1차 치료 및 구제요법 선택 원칙을 종합한 치료 알고리즘을 Fig. 9에 제시하였다

권고 고려사항(KO9 구제요법 통합)

근거수준(GRADE 적용)

지침 9-1: 비스무트 4제요법 10–14일 치료가 7일 치료 대

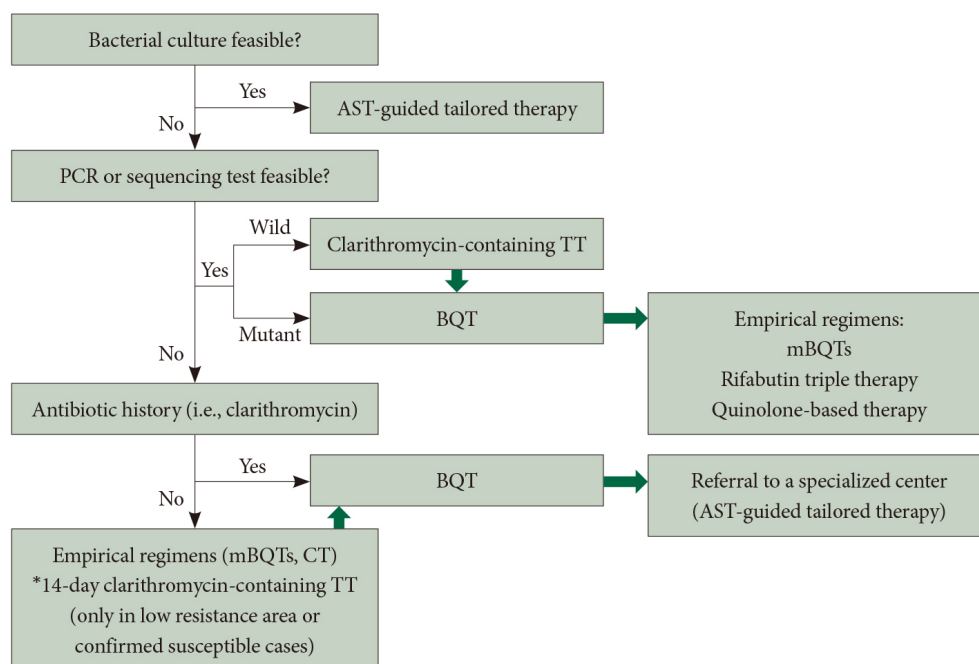


Fig. 9. Proposed treatment algorithm. AST, antibiotic susceptibility testing; PCR, polymerase chain reaction; TT, triple therapy; BQT, bismuthbased quadruple therapy; mBQT, modified BQT; CT, concomitant therapy.

비 유의하게 높은 제균 성공률을 보여(OR 2.02) 근거수준을 GRADE 중등도(moderate)로 평가하였다. 지침 9-2: 소수의 RCT에 기반하며 GRADE 매우 낮음(very low)으로 평가하였다. 지침 9-3: 전문가 합의에 의한 권고이다.

이득

지침 9-1: 2차 치료로서 비스무트 4제요법 10일의 ITT 제균 성공률은 87.5%, PP 제균 성공률 92.8%로 높았다. 지침 9-2: 리파부틴 포함 3제요법은 3차 치료에서 ITT 89.0%의 제균 성공률을 보였으며, 고용량 PPI 병용 시 ITT 96.3%까지 달성하였다. 국내 리파부틴 내성률은 0.8%로 극히 낮다. 지침 9-3: 2회 이상 실패 후에도 감수성 검사 기반 치료는 ITT 80-90%의 제균 성공률이 가능하다.

위해

비스무트 4제요법의 부작용은 77%로 높았으나 대부분 경미하였다. 리파부틴은 매우 드물게 골수 독성이 있으며 결핵균 내성을 유발할 수 있어 신중한 처방이 필요하다. 레보플록사신 기반 구제요법은 국내 내성률이 37.0%로 높아 주의가 필요하다.

이득과 위해의 균형

클래리스로마이신 포함 요법 실패 후 비스무트 4제요법(10-14일)은 높은 제균 성공률과 수용 가능한 부작용 수준을 고려할 때 이득이 위해보다 크다. 레보플록사신 기반 요법은 감수성 확인 없이 사용하는 것은 위해가 이득을 초과할 가능성이 있다.

다양한 대안

2차 치료에서 비스무트 4제요법의 대안으로 레보플록사신 포함 3제요법이 있으나, DUR 확인 또는 감수성 확인 후 사용이 바람직하다. 3차 치료에서는 리파부틴 포함 3제요법, 변형된 비스무트 4제요법 등이 대안이며, 항생제 감수성 검사 기반 맞춤 치료가 가장 효과적일 수 있다.

권고 수행의 장애요인 및 촉진요인

촉진요인으로는 학회의 전국 5개 항생제 감수성 검사 거점 병원 구축과 확대 계획이 있다. 장애요인으로는 3차 치료에 대한 국내 RCT 근거의 부족, 리파부틴의 골수 독성 및 결핵 내성 우려, 항생제 감수성 검사 가능 기관의 제한 등이 있다.

적용할 인구집단의 관점과 선호도

2회 이상 제균 실패 환자는 치료에 대한 피로감이 높을 수 있으므로, 전문 기관 의뢰를 통한 감수성 검사 기반 맞춤 치료

는 환자의 치료 기대에 부합하는 접근법이다. 전문 기관으로의 전원에 따른 시간적·지리적 부담이 장애가 될 수 있다.

고찰

본 진료지침은 2020년 제3차 개정 이후 5년 만에 이루어진 제4차 개정으로, 급변하는 국내의 *H. pylori* 항생제 내성 환경과 새로운 진단·치료 도구의 도입에 대응하여 근거 기반 임상 권고안을 갱신하였다. 이하에서는 본 개정안의 주요 변경 사항(Table 5)이 갖는 임상적 의의, 한계점, 그리고 향후 과제를 고찰한다.

1. 2020년 진료지침 이후 치료 환경의 변화

2020년 진료지침 발표 이후 한국의 *H. pylori* 치료 환경에는 몇 가지 근본적인 변화가 있었다. 첫째, 항생제 내성의 급격한 증가이다. 2019년 전국 다기관 항생제 내성 조사에서 클래리스로마이신 1차 내성률은 17.8%로 보고되었으나,¹² K-Hp-Reg (2021-2023년, 66개 병원, 7,261명)에서는 배양 기반 클래리스로마이신 내성률이 33.3%로 급증하였다.¹³ 단일기관 20년 추적 연구에서는 클래리스로마이신과 메트로니다졸 이중내성이 9.2%에서 37.9%로, 클래리스로마이신과 퀴놀론(quinolone) 이중내성이 2.8%에서 41.7%로, 삼중내성이 1.4%에서 28.2%로 증가하였다($p<0.001$).¹⁴ 레보플록사신 내성 역시 7.3%에서 35.7%로 급증하여($p<0.001$) 구제요법의 선택에도 직접적인 영향을 미치게 되었다.¹⁴ 반면, 아목시실린과 테트라사이클린의 내성률은 여전히 낮은 수준을 유지하고 있어, 이들 항생제를 기반으로 한 치료 요법의 안정성을 뒷받침하고 있다.^{12,14}

둘째, PCR 기반 맞춤 치료의 임상 도입이 본격화되었다. 2020년 진료지침에서 맞춤 치료는 5가지 1차 치료 선택지 중 하나로 제시되었으나, 실제 임상 사용률은 제한적이었다. K-Hp-Reg에 따르면 맞춤 치료의 사용 비율은 2021년 초 10.7%에서 2023년 중반 28.8%로 유의하게 증가하였으며($p<0.001$), 이는 DPO-PCR 검사의 보급 확대와 보험 급여 인정에 기인한 것으로 판단된다.¹³ K-CREATE 연구는 전국 다기관 무작위 대조 시험에서 PCR 기반 맞춤 치료의 ITT 제균 성공률이 81.9%로 경험적 치료의 65.7%에 비해 유의하게 높음을 입증하였다($p<0.001$).¹⁸

셋째, P-CAB의 사용이다. 한국에서는 테고프라잔(2018년), 펙수프라잔(fexuprazan, 2021년), 자스타프라잔(zastaprazan, 2024년) 등 복수의 P-CAB이 승인되어 PPI를 대체할 수 있는 위산억제제 선택이 다양해졌다. 테고프라잔 기반 3제요법의 Phase III 임상시험에서 PPI 기반 요법 대비 비열등성이 입증되었으며,¹²⁶ 테고프라잔 기반 동시치료에서도 높은 제균 성공률

이 보고되었다.¹⁵⁸ 다만, 보노프라잔은 아직 국내 미출시 상태이므로, 한국의 P-CAB 근거는 주로 테고프라잔을 중심으로 축적되고 있다는 점에서 일본이나 미국의 보노프라잔 중심 근거와 구별된다.¹⁵⁹

2. 본 개정안의 핵심 변경 사항과 그 근거

본 개정안의 가장 중요한 변화는 1차 치료 전략을 이원 전략(dual-pillar strategy)으로 재편한 것이다(Tables 5, 6). 즉, PCR 기반 클레리스로마이신 내성 검사를 시행할 수 있는 환경에서는 맞춤 치료를, 시행할 수 없는 환경에서는 동시치료나 비스무트 4제요법을 경험적으로 사용하도록 권고하였다. 이러한 이원 전략은 클레리스로마이신 내성률이 15%를 초과하는 지역에서 경험적 클레리스로마이신 포함 3제요법을 사용하지 않도록 권고한 Maastricht VI,¹⁵ 감수성 확인 없이 클레리스로마이신이나 레보플록사신 사용을 회피하도록 권고한 ACG 2024 진료지침¹⁶과 방향성을 같이 하면서도, 한국의 DPO-PCR 인프라를 적극 활용한다는 점에서 차별성을 갖는다.

한편, DPO-PCR 검사가 가용하지 않은 1차 의료기관에서는 약제 사용 이력 조회시스템(Drug Utilization Review,

DUR)을 통한 마크로라이드 노출력 확인이 보충적 수단으로 활용될 수 있다. 최근 전향적 연구에서 마크로라이드 노출력이 있는 환자의 클레리스로마이신 내성률은 66.7%인 반면 노출력이 없는 환자에서는 7.5%로 유의한 차이를 보여($p<0.001$), DUR 기반 항생제 선택이 PCR 미가용 환경에서의 실용적 대안이 될 수 있음을 시사하였다.¹⁶⁰

클레리스로마이신 포함 3제요법에 대해서는 전문가 델파이 투표 과정에서 심도 있는 논의가 이루어졌다. 1차 투표에서 "경험적 1차 치료로 권고하지 않는다"는 원안은 동의율 53.1% (34/64)로 합의 기준(66.7%)에 도달하지 못하였다. 이는 한국 임상 현장에서 3제요법이 여전히 광범위하게 사용되고 있는 현실¹³과 일부 지역에서 클레리스로마이신 내성률이 상대적으로 낮을 수 있다는 전문가 의견을 반영한 것이다. 공청회 토론 후 "우선적으로 권고하지 않되, 감수성 검사를 시행할 수 없고 지역 내성률이 15% 미만으로 예상되는 경우에는 제한적으로 사용할 수 있다"는 수정안이 73.9% (34/46)의 동의율로 합의에 도달하였다. 이러한 단계적 접근은 근거와 임상 현실 사이의 간극을 인정하면서도 근거에 기반한 방향 전환을 유도하고자 한 것이다.

Table 5. Comparison of the Main Components between the 2025 and 2020 Guidelines

Category	2020 guideline	2025 guideline
Treatment philosophy	Multiple empirical regimen choices (TT, BQT, ST, CT)	Dual-pillar strategy: precision (PCR-guided)+pragmatic empirical quadruple therapy
Tailored therapy (PCR-based)	Mentioned as optional approach	Primary recommended strategy; core pillar of dual-pillar framework
Clarithromycin-containing TT	Primary empirical first-line (14 days recommended over 7 days)	Not recommended empirically; only with confirmed clarithromycin susceptibility (tailored therapy)
Sequential therapy	Recommended first-line option	Excluded (poor adherence, salvage selection difficulty, inferior to CT/BQT)
Metronidazole TT (PAM)	Alternative for clarithromycin-resistant strains (7 days)	Not recommended (high metronidazole resistance 29.5%; may compromise future BQT efficacy)
CT	Recommended first-line option (10 days)	Effective empirical option (10–14 days); stewardship concerns noted
Bismuth-based regimens	BQT as first-line alternative	Emphasised: BQT+new mBQTs (PACB, PAMB) as preferred empirical options
Acid suppressant	PPI-based regimens	P-CAB formally incorporated as alternative/preferred option
Second-line therapy (salvage)	BQT (10–14 days)	BQT reaffirmed; PAMB as alternative if tetracycline unavailable
Third-line therapy	Limited guidance (levofloxacin TT)	Clarified algorithm: rifabutin TT, mBQTs with unused antibiotics, levofloxacin TT (limited); AST-guided therapy strongly recommended
Gastric cancer prevention indication	Atrophic gastritis/intestinal metaplasia did not reach expert consensus	<i>H. pylori</i> gastritis patients: eradication suggested for gastric cancer prevention (weak; moderate)
Hyperplastic polyps	Not included	Eradication suggested for hyperplastic polyps ≤ 10 mm (weak; low)

PCR, polymerase chain reaction; PPI, proton pump inhibitor; P-CAB, potassium-competitive acid blocker; PAM, PPI+amoxicillin+ metronidazole; PACB, PPI+amoxicillin+clarithromycin+bismuth; PAMB, PPI+amoxicillin+metronidazole+bismuth; TT, triple therapy; BQT, bismuthquadruple therapy; mBQT, modified BQT; CT, concomitant therapy; ST, sequential therapy; AST, antibiotic susceptibility testing.

순차요법은 2020년 진료지침에서 1차 치료 선택지로 권고되었으나, 본 개정안에서는 제외하였다. 전국 무작위 대조 시험에서 순차요법의 제균 성공률이 동시치료에 비해 열등한 것으로 나타났으며,¹¹ 복잡한 투약 순서로 인한 낮은 순응도와 실패 후 구제요법 선택의 어려움이 실제 임상에서도 확인되었기 때문이다.¹³

P-CAB 기반 요법의 권고는 본 개정안에서 새로 추가된 사항이다. 19건의 RCT에 대한 체계적 문헌고찰 결과, P-CAB 기반 요법은 PPI 기반 요법 대비 비열등하거나 우월한 제균 성공률을 보였다.¹²¹⁻¹³⁹ 다만, 현재까지의 근거로는 P-CAB이 클래리스로마이신 내성을 극복할 수 있다는 증거는 불충분하며,¹²⁶ 항생제 사용원칙(antibiotic stewardship) 관점에서의 평가도 추가로 필요하다.¹⁶¹ 이러한 이유로 본 진료지침에서는 P-CAB을 PPI의 대체제로 "사용할 수 있다"는 수준의 권고를 하였다.

이원 전략의 자원 영향(resource implications) 측면에서, 국내 경제성 분석 연구들은 맞춤 치료가 경험적 치료 대비 비용-효과적임을 일관되게 보고하였다. Gweon 등⁷⁸의 경제 모델링 연구에서 DPO-PCR 기반 맞춤 치료는 경험적 3제요

법 대비 제균 성공률이 80% 미만으로 저하된 환경에서 경제적 우위를 보였고, 클래리스로마이신 내성률 20% 이상에서 그 이점이 더욱 뚜렷하였다. Cho 등⁷⁶과 Chang 등⁷³의 비용-효과 분석에서도 맞춤 치료가 경험적 치료보다 1차 제균률이 높아 재치료 비용을 절감하는 것으로 나타났다. 최근 의사결정나무(decision-tree) 분석에서는 현재의 한국 내성률 환경에서 맞춤 치료가 경험적 3제요법 대비 우월한 비용-효과비를 보이며, 경험적 비스무트 4제요법과는 비용-효과가 동등한 것으로 보고되었다.¹⁶² 이러한 경제성 근거는 맞춤 치료를 1차 치료의 한 축으로 권고하는 본 개정안의 타당성을 뒷받침한다. 주요 치료법별 추정 약제비(2025년 국내 약가 기준)는 다음과 같다: 14일 3제요법 약 25,000–35,000원, DPO-PCR 검사비 약 40,000–60,000원(급여), 10일 동시치료 약 30,000–40,000원, 14일 비스무트 4제요법 약 35,000–50,000원, P-CAB 기반 3제요법(테고프라잔) 약 40,000–55,000원이다.

본 개정안의 치료 단계별 요법을 Table 6에, 2020년 진료지침과의 주요 차이를 Table 5에 정리하였다.

Table 6. Summary of Recommended First-line, Second-line, and Third-line *H. pylori* Treatments in the 2025 Guidelines

Treatment line	Approach	Regimen components	Duration (day)	Key restrictions/considerations
First-line	Tailored (PCR-guided)	C-susceptible: PPI/P-CAB+A+C	14	Requires PCR/AST confirmation of susceptibility
		C-resistant: BQT (PPI/P-CAB+B+M+T)	10–14	Recommended precision approach; ITT ≥90%
First-line	Empirical	CT: PPI/P-CAB+A+M+C	10	Stewardship concern (3 antibiotics); reserve for high resistance risk
		BQT: PPI/P-CAB+B+M+T	10–14	Tetracycline availability/tolerability issues possible
		mBQT-PACB: PPI/P-CAB+A+C+B	14	Efficacy reduced in high-level clarithromycin resistance
		mBQT-PAMB: PPI/P-CAB+A+M+B	14	Preferred mBQT; bypasses clarithromycin resistance
Second-line	Empirical	BQT: PPI/P-CAB+B+M+T	10–14	Standard salvage; metronidazole resistance overcome by higher dose/duration
		Alternative: PAMB (PPI/P-CAB+A+M+B)	14	If tetracycline unavailable or not tolerated
Third-line	Empirical/AST-guided	Rifabutin TT: PPI/P-CAB+A+rifabutin	10–14	Low resistance (0.8%); monitor for myelotoxicity; Tbc resistance concern
		mBQT with unused antibiotics: PPI/P-CAB+B+(A or L)+ (unused antibiotics)	14	Avoid previously used antibiotics except A/M
		Levofloxacin TT: PPI/P-CAB+A+L	10–14	Limited use; resistance 36%–43%; only if susceptible or no prior fluoroquinolone exposure
	AST-guided	Susceptibility-guided regimen	Per AST	Strongly recommended; referral to specialised centre; ITT ≥80%–90%

PCR, polymerase chain reaction; PPI, proton pump inhibitor; P-CAB, potassium-competitive acid blocker; PACB, PPI+amoxicillin+clarithromycin+bismuth; PAMB, PPI+amoxicillin+metronidazole+bismuth; TT, triple therapy; BQT, bismuth-quadruple therapy; mBQT, modified BQT; CT, concomitant therapy; AST, antibiotic susceptibility test; ITT, intention-to-treat; A, amoxicillin; C, clarithromycin; B, bismuth; M, metronidazole; T, tetracycline; L, levofloxacin.

3. 변형된 비스무트 4제요법(Modified Bismuth Quadruple Therapy)의 임상적 의의

본 개정안에서는 경험적 1차 치료 선택지로 전통적 비스무트 4제요법(PPI + 비스무트 + 메트로니다졸 + 테트라사이클린; PBMT) 외에 변형된 비스무트 4제요법(mBQT)을 포함하였다(Table 6). 변형된 비스무트 4제요법은 전통적 비스무트 4제요법에서 테트라사이클린을 아목시실린으로 대체한 것으로, 항생제 조합에 따라 PAMB(PPI + 아목시실린 + 메트로니다졸 + 비스무트)와 PACB(PPI + 아목시실린 + 클레리스로마이신 + 비스무트) 등으로 구분된다.

한국에서 시행된 다기관 비열등성 RCT에서, PAMB 14일 요법은 전통적 PBMT 14일 요법과 비교하여 ITT 제균 성공률 87.2% vs. 82.8% ($p=0.37$), PP 제균 성공률 96.2% vs. 96.9% ($p>0.99$)로 비열등성이 확인되었으며, 항생제 내성(클레리스로마이신 31.7%, 메트로니다졸 40%, 레보플록사신 42.2%)이 두 요법 모두의 효과에 유의한 영향을 미치지 않았다.¹⁶³ 이 결과는 테트라사이클린의 가용성 문제나 내약성 문제가 있는 환자에서 PAMB가 효과적인 대안이 될 수 있음을 시사한다.

최근 발표된 43개 RCT (9,162명)에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서, 변형된 비스무트 4제요법은 비스무트 비포함 3제요법 대비 유의하게 높은 제균 성공률을 보였으며, 전통적 비스무트 4제요법과는 동등한 효과를 나타내었다.¹⁶⁴ 특히 14일 PACB의 ITT 제균 성공률은 87.9–93.7%, PP 제균 성공률은 90.4–97.4%로 보고되었으며, 비스무트 추가가 클레리스로마이신 내성 균주의 제균 성공률을 40%, 메트로니다졸 내성 균주의 제균 성공률을 26% 향상시켰다.¹⁶⁴ 네트워크 메타분석에서도 아목시실린-메트로니다졸 조합(PAMB)이 전체적으로 가장 높은 순위(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA=0.866)를 보여, 아시아 지역에서 특히 유망한 1차 치료 선택지로 평가되었다.¹⁶⁵

변형된 비스무트 4제요법의 이러한 높은 제균 성공률은 비스무트의 독특한 다면적 작용 기전에 기인한다. 비스무트는 세균 세포벽과 세포막의 직접적 파괴, biofilm 형성 억제 및 분해, urease와 catalase 등 세균 효소의 억제, DNA/RNA 합성 방해, adenosine triphosphate (ATP) 생성 차단, efflux pump 기능 억제 등 항생제 내성 기전과 독립적인 다중 경로를 통해 살균 효과를 발휘한다.^{152,164} 이로 인해 비스무트 포함 요법은 클레리스로마이신이나 메트로니다졸 내성 균주에서도 높은 제균 성공률을 유지할 수 있으며,¹⁶³ 비스무트 자체에 대한 내성 발생 위험이 극히 낮다는 점에서 장기적 관점에서도 유리하다.

항생제 사용원칙(antibiotic stewardship) 관점에서, 변형된 비스무트 4제요법은 동시치료와 비교하여 주목할 만한 이

점이 있다. 동시치료는 클레리스로마이신, 아목시실린, 메트로니다졸의 3종 항생제를 동시에 사용하므로, 높은 제균 성공률에도 불구하고 광범위 항생제 노출로 인한 장내 미생물총 교란, 이차 내성 유발 가능성, 그리고 클레리스로마이신 내성이 이미 높은 환경에서의 불필요한 항생제 사용이라는 우려가 제기된다.¹⁶¹ 반면 PAMB는 클레리스로마이신을 사용하지 않으면서도 비스무트의 내성 독립적 살균 효과를 통해 동등한 제균 성공률을 달성할 수 있어, 불필요한 클레리스로마이신 노출을 줄이고 내성 확산을 억제하는 데 기여할 수 있다. 이는 WHO가 권고하는 항생제 적정 사용 원칙과도 부합하며, 특히 클레리스로마이신 내성률이 30%를 초과하는 한국의 현 상황에서 중요한 고려사항이다.

4. 해외 진료지침과의 비교

본 개정안을 Maastricht VI (2022),¹⁵ ACG 2024,¹⁶ 중국 2022 진료지침,¹⁶⁶ World Gastroenterology Organisation (WGO) 2023 진료지침¹⁶⁷과 비교하면, 몇 가지 공통점과 차이점이 확인된다. 공통점으로는 ① 클레리스로마이신 내성률 15% 초과 지역에서의 경험적 3제요법 탈피, ② 항생제 감수성 검사 기반 맞춤 치료의 강조, ③ 비스무트 4제요법의 1차 경험적 치료 선택지 인정, ④ 제균 후 확인 검사의 권고 등이 있다. 차이점으로는 ① 한국은 DPO-PCR 인프라를 기반으로 한 맞춤 치료를 1차 치료의 한 축으로 공식 권고한 유일한 진료지침이라는 점(ACG 2024는 분자 검사 활용을 권장하나 인프라 한계를 인정,¹⁶ Maastricht VI는 감수성 검사를 "합리적"이라 평가하되 강한 권고로 제시하지 않음),¹⁵ ② 동시치료를 1차 경험적 치료의 주요 선택지로 유지한다는 점(ACG 2024는 4제요법 우선),¹⁶ ③ P-CAB에 대해 테고프라잔 중심의 독자적 근거에 기반하여 권고한다는 점(ACG 2024¹⁶ 및 American Gastroenterology Association [AGA]^{168,169}는 보노프라잔 중심) 등이 있다.

최근 발표된 Taipei Global Consensus II는 12개국 32명의 전문가가 참여한 국제 합의로, *H. pylori* 제균 치료에서 비스무트 4제요법을 1차 경험적 치료로, P-CAB 기반 요법을 대안으로 권고하였으며, 고클레리스로마이신 내성 지역에서 경험적 3제요법을 사용하지 않도록 권고하여 본 개정안의 이원 전략과 높은 일치도를 보였다.¹⁷⁰

동아시아 진료지침 간의 비교에서, 일본은 보노프라잔 포함 3제요법을 1차 치료로 사용하고 있으며, 중국은 비스무트 4제요법을 1차 치료의 주축으로 권고하고 있다.¹⁷¹ 한국은 이 두 접근법의 장점을 통합하여, 항생제 감수성 검사가 가능한 환경에서는 맞춤 치료로, 불가능한 환경에서는 경험적 4제요법으로 이원화한 전략을 제시하였다.

한편, ACG 2024 진료지침은 P-CAB 기반 아목시실린 고

용량 이중요법(high-dose dual therapy)을 1차 치료 선택지로 제시하였으나, 국내에서 시행된 유일한 이중요법 연구는 아목시실린 1 g 하루 2회(2 g/day)를 사용하여 국제적으로 통용되는 고용량(≥ 3 g/day) 기준에 미치지 못하였다. 따라서 한국인 대상 적절한 고용량 P-CAB 기반 이중요법의 효능과 안전성에 대한 대규모 연구가 필요하며, 이는 본 개정안에서 고용량 이중요법에 대한 별도의 권고를 제시하지 않은 주된 이유이다.

5. 위암 예방과 국가 검진체계 연계

본 개정안에서는 *H. pylori* 위염 환자에게 위암 예방을 위한 제균 치료를 권고하였다(권고강도: 약함; 근거수준: 중등도). 이는 2020년 진료지침에서 만성 위축성 위염/장상피화생에서의 제균 적응증이 전문가 합의에 도달하지 못했던 것(2차 투표 동의율 63.3%)에서 진전된 결과이다.^{9,10} 이러한 변화는 Choi 등⁵의 위암 가족력 환자 연구, Pan 등⁶의 대규모 군집 무작위 대조 시험 등 최근 축적된 근거에 기반한 것이다.

한국의 국가암검진프로그램은 40세 이상 성인을 대상으로 격년 상부위장관내시경 검진을 시행하고 있으나, *H. pylori* 검사는 아직 공식적으로 통합되지 않은 상태이다.¹⁷² 그러나 제4차 국가암관리종합계획(2021–2025)에서 *H. pylori* 치료가 예방 가능 암에 대한 조기 개입 방안으로 언급되었으며,¹⁷³ 국가암검진프로그램에 *H. pylori* 스크리닝 추가의 비용-효과를 평가하는 연구가 진행 중이다.¹⁷⁴ 또한 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC) 공동 HELPER 연구(NCT02112214)가 한국에서 진행 중으로,¹⁷⁵ 이 연구의 최종 결과가 인구 기반 검사-치료 전략의 정책적 결정에 핵심 근거를 제공할 것으로 기대된다.

6. 진료지침의 한계점

본 진료지침에는 다음과 같은 한계점이 있다. 첫째, 한국 고유의 항생제 내성 패턴과 의료체계에 기반하므로, 유사한 내성 패턴을 보이는 동아시아 국가에는 참고가 가능하나 서구 환경에 직접 적용하기에는 한계가 있다. 둘째, 일부 권고안의 근거 수준이 낮거나 중등도에 그치며, 특히 구제요법 영역에서 한국 내 무작위 대조 시험 근거가 부족하다. 셋째, 급속히 변하는 내성 환경에서 진료지침 발행 시점과 실제 항생제 내성률 사이에 시간적 괴리가 불가피하다. 넷째, 맞춤 치료에 대해서는 복수의 비용-효과 분석이 존재하나,^{73,77,79,162} 동시치료, 비스무트 4제요법, 구제요법 등 모든 권고안에 대한 체계적인 비용-효과 분석이 수행되지는 못하였다. 다섯째, 맞춤 치료에 있어 PCR 검사의 접근성이 의료기관에 따라 차이가 있으며,¹⁷⁶ 특히 1차 의료기관에서의 진료지침 적용에 장애가 될 수 있다.

7. 향후 연구 과제

본 진료지침의 근거 공백을 메우고 향후 개정에 기여하기 위해 다음과 같은 연구가 우선적으로 필요하다.

첫째, 전국 항생제 내성 감시 체계의 제도화가 필요하다. K-Hp-Reg를 발전시킨 상시 감시 레지스트리를 구축하여 지역별·연령별 내성률을 추적하고, 진료지침 갱신의 근거를 지속적으로 제공하여야 한다.^{13,16}

둘째, P-CAB 기반 요법의 최적 용량-기간-조합에 대한 한국인 대상 대규모 무작위 대조 시험이 필요하다. 특히 테고프라잔 고용량(100 mg) 요법,¹⁷⁷ 아목시실린 이중요법 등의 효능과 안전성을 평가하여야 한다.

셋째, 맞춤 치료 대 경험적 동시치료의 head-to-head 비교 연구가 필요하다. 현재까지 맞춤 치료와 경험적 3제요법 간의 비교 근거는 있으나,^{18,19} 맞춤 치료와 경험적 동시치료 간의 직접 비교 연구는 부족하다.

넷째, 국가암검진과 *H. pylori* 스크리닝 통합의 비용-효과에 대한 근거 확보가 필요하다. HELPER 연구의 최종 결과와 비용-효과 모델링 결과를 토대로 한 정책 결정이 이루어져야 한다.^{152,153}

다섯째, 다제내성 *H. pylori*에 대한 새로운 치료 전략의 국내 평가가 필요하다. 리파부틴 기반 요법,^{127,129} 외에 해외에서 자주 보고되는 고용량 이중요법, 시타플록사신(sitafloxacin) 등의 효능을 한국의 내성 환경에서 검증하여야 한다.

여섯째, 제균 후 장내 미생물총 변화와 P-CAB 장기 사용의 안전성에 대한 모니터링이 필요하다.¹⁴¹

8. 적용성, 보급, 및 갱신 계획

본 진료지침의 적용을 촉진하는 요인으로는 ① 2018년 보험 급여 확대로 제균 적응증 접근성이 개선된 점, ② DPO-PCR 검사의 급여 인정과 다수 상용 키트 보급, ③ 테고프라잔의 급여 인정으로 P-CAB 접근성이 확보된 점, ④ K-Hp-Reg 레지스트리를 통한 진료지침 준수를 모니터링 인프라가 구축된 점 등이 있다.¹³

반면, 장애 요인으로는 ① 지역 의료기관에서의 PCR 검사 접근성 격차, ② 보노프라잔 미출시로 인한 P-CAB 선택지의 제한, ③ *H. pylori* 양성 무증상 개인에 대한 미급여 상태, ④ 비스무트 제제의 간헐적 공급 문제, ⑤ 1차 의료기관과 3차 병원 간 치료 패턴의 차이 등이 있다.^{13,154}

본 진료지침은 대한상부위장관·헬리코박터학회 웹사이트(<http://www.hpylori.or.kr>) 및 대한소화기학회 웹사이트(<http://gastrokorea.org>)를 통해 보급하며, 한국어판(*Korean Journal of Gastroenterology*)과 영문판(*Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*)으로 동시 출판한다. 치료 알고리즘 기반 진료 흐름도, 환자용 교육

자료 등 실행 도구를 별도 개발하여 배포할 예정이다.

진료지침의 갱신은 약 3-5년 주기로 계획하며, 항생제 내성률의 급격한 변화, 핵심 무작위 대조 시험 결과의 발표 등이 있을 경우 조기 개정을 검토한다. K-Hp-Reg 레지스트리를 통해 진료지침 준수율과 제균 성공률을 지속적으로 모니터링하고, 이를 차기 개정의 근거로 활용한다. K-Hp-Reg 중간 분석에서 진료지침 준수 여부는 제균 성공의 독립적 예측 인자였으며(OR 2.03, 95% CI 1.61-2.56),¹³ 이는 진료지침의 임상적 유용성과 지속적 모니터링의 필요성을 뒷받침한다. 본 개정안의 핵심 근거에 대한 상세한 분석은 별도의 종설에서 제시하였다.¹⁷⁸

결 론

본 진료지침은 2020년 제3차 개정 이후 급변한 한국의 항생제 내성 환경에 대응하여, 근거 기반의 *H. pylori* 진단 및 치료 권고안을 제시한 제4차 개정안이다. 핵심 변경 사항은 다음과 같다. 첫째, 클래리스로마이신 포함 3제요법을 경험적 1차 치료에서 사실상 배제하고, PCR 기반 맞춤 치료와 경험적 4제요법(동시치료 또는 비스무트 기반 요법)을 양 축으로 하는 이원 전략(dual-pillar strategy)을 수립하였다. 둘째, 순차치료와 메트로니다졸 포함 3제요법(PAM)을 1차 치료 권고에서 제외하였다. 셋째, P-CAB을 PPI의 대안으로 공식 포함하였다. 넷째, 구제요법의 단계별 알고리즘을 체계화하고, 2차 이상 실패 시 항생제 감수성 검사 기반 맞춤 치료가 가능한 전문기관 의뢰를 강력히 권고하였다. 다섯째, *H. pylori* 위염 환자에 대한 위암 예방 목적의 제균 치료와 과형성용종에서의 제균 치료를 새로운 적응증으로 제시하였다. 여섯째, 클래리스로마이신 포함 3제요법에 비스무트를 추가한 변형 비스무트 4제요법을 새로운 1차 경험적 치료 선택지로 도입하였다.

본 진료지침은 한국의 높은 항생제 내성률 환경에서 1차 치료 제균 성공률 85% 이상을 달성하고, 불필요한 항생제 노출을 최소화하며, 항생제 내성 관리를 통한 적정사용 원칙을 실현하는 것을 목표로 한다. K-Hp-Reg 레지스트리를 통한 지속적 모니터링과 3-5년 주기의 갱신을 통해 변화하는 내성 환경에 대응해 나갈 것이다.

REFERENCES

- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation global guideline. J Gastrointest Liver Dis 2011;20:299-304.
- Lee JH, Choi KD, Jung HY, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. Helicobacter 2018;23:e12463.
- Jung S, Kim MN, Yong D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rate from 2015 to 2018 in Korea: a repeated cross-sectional study. Ann Clin Microbiol 2024;27:19-30.
- Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:495-500.
- Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. N Engl J Med 2020;382:427-436.
- Pan KF, Li WQ, Zhang L, et al. Gastric cancer prevention by community eradication of *Helicobacter pylori*: a cluster-randomized controlled trial. Nat Med 2024;30:3250-3260.
- Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
- Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: 2020 revised edition. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2020;20:261-287.
- Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. Gut Liver 2021;15:168-195.
- Kim JS, Kim BW, Hong SJ, et al. Sequential therapy versus triple therapy for the first line treatment of *Helicobacter pylori* in Korea: a nationwide randomized trial. Gut Liver 2016;10:556-561.
- Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: a prospective multicenter study. Helicobacter 2019;24:e12592.
- Yang HJ, Kim JS, Ahn JY, et al. Korean Registry on the Current Management of *Helicobacter pylori* (K-Hp-Reg): interim analysis of adherence to the revised evidence-based guidelines for first-line treatment. Gut Liver 2025;19:364-375.
- Lee JW, Kim N, Choi SI, et al. Prevalence and trends of multiple antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in one tertiary hospital for 20 years in Korea. Helicobacter 2023;28:e12939.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022;71:1724-1762.
- Chey WD, Howden CW, Moss SF, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2024;119:1730-1753.
- 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.
- Kim JS, Kim BW, Kim JI, et al. Empirical therapy versus tailored therapy of *Helicobacter pylori* in Korea: results of the K-CREATE study. Helicobacter 2024;29:e13126.
- Cha B, Bang BW, Shin JB, et al. Bismuth containing quadruple therapy versus tailored therapy as first-line treatments for *Helicobacter pylori* infection in a high clarithromycin resistance area. Scand J Gastroenterol 2021;56:1017-1022.
- Gisbert JP. Potent gastric acid inhibition in *Helicobacter pylori*

- eradication. *Drugs* 2005;65(Suppl 1):83-96.
21. Wong N, Reddy A, Patel A. Potassium-competitive acid blockers: present and potential utility in the armamentarium for acid peptic disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2022;18:693-700.
 22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
 23. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
 24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
 25. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of pre-cancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
 26. Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012;61:812-818.
 27. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488-492.
 28. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019;366:l5016.
 29. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-1888.
 30. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
 31. Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-study). A Randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 2):A4.
 32. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
 33. Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention: updated report from a randomized controlled trial with 26.5 years of follow-up. *Gastroenterology* 2022;163:154-162.e3.
 34. Zhou L, Lin S, Ding S, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:1454-1458.
 35. Kang SJ, Kim JG, Moon HS, et al. Clinical practice guideline for gastritis in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2024;24:143-156.
 36. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al. Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22,000 patients from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol* 2021;116:1220-1229.
 37. Zhang X, Li M, Chen S, et al. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: a meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2018;155:347-354.e9.
 38. Yacoub H, Bibani N, Sabbah M, et al. Gastric polyps: a 10-year analysis of 18,496 upper endoscopies. *BMC Gastroenterol* 2022;22:70.
 39. Nam SY, Park BJ, Ryu KH, Nam JH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the regression of gastric polyps in National Cancer Screening Program. *Korean J Intern Med* 2018;33:506-511.
 40. Orlowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-2159.
 41. Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996;91:714-717.
 42. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
 43. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
 44. Nam SY, Lee SW, Jeon SW, Kwon YH, Lee HS. *Helicobacter pylori* eradication regressed gastric hyperplastic polyp: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2020;65:3652-3659.
 45. Ji F, Wang ZW, Ning JW, Wang QY, Chen JY, Li YM. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1770-1773.
 46. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:712-715.
 47. Yoo AY, Park JJ, Joo MK, et al. Change in size of gastric hyperplastic polyps after *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:236-244.
 48. Lim SA, Yun JW, Yoon D, et al. Regression of hyperplastic gastric polyp after *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastrointest Endosc* 2011;42:74-82.
 49. Nam SY, Park BJ, Ryu KH, Nam JH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on the fate of gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:449-454.
 50. Saccá N. Hyperplastic gastric polyps and *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:904.
 51. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68:1545-1575.
 52. Chung WC, Jung SH, Oh JH, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:6547-6453.
 53. Lehours P, Siffré E, Mégraud F. DPO multiplex PCR as an alternative to culture and susceptibility testing to detect

- Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin. BMC Gastroenterol 2011;11:112.
54. 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.
 55. Al Qady A, Aldhaleei W, Salih M, et al. Accuracy of fecal polymerase chain reaction testing in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Gastroenterol 2025;16:e00792.
 56. Chung WC, Jeon EJ, Oh JH, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. Dig Liver Dis 2016;48:899-903.
 57. Kim I, Maeng LS, Kim JS, et al. Quantitative multiplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance. BMC Microbiol 2023;23:155.
 58. Kim I, Shin YR, Kim JS, Kim BW, Maeng LS, Kim JM. Detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using MmaxSure™ *H. pylori* & ClaR Assay. Dig Dis 2024;42:292-298.
 59. Cho AR, Lee MK. A comparison analysis on the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the detection of clarithromycin resistance according to biopsy sites. Korean J Lab Med 2010;30:381-387.
 60. Jehanne Q, Bénégat L, Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Evaluation of the Allplex™ *H. pylori* and ClariR PCR Assay for *Helicobacter pylori* detection on gastric biopsies. Helicobacter 2020;25:e12702.
 61. Dong F, Ji D, Huang R, et al. Multiple genetic analysis system-based antibiotic susceptibility testing in *Helicobacter pylori* and high eradication rate with phenotypic resistance-guided quadruple therapy. Medicine (Baltimore) 2015;94:e2056.
 62. Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee HS, Park JH. Efficacy of tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication based on clarithromycin resistance and survey of previous antibiotic exposure: a single-center prospective pilot study. Helicobacter 2019;24:e12585.
 63. Kim SJ, Jee SR, Park MI, et al. A randomized controlled trial to compare *Helicobacter pylori* eradication rates between the empirical concomitant therapy and tailored therapy based on 23S rRNA point mutations. Medicine (Baltimore) 2022;101:e30069.
 64. Kim JL, Cho SJ, Chung SJ, et al. Empiric versus clarithromycin resistance-guided therapy for *Helicobacter pylori* based on polymerase chain reaction results in patients with gastric neoplasms or gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a randomized controlled trial. Clin Transl Gastroenterol 2020;11:e00194.
 65. Schulz C, Liou JM, Alborae M, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions. Gut 2025;74:1561-1570.
 66. Jeon HJ, Choi HS. Various diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection. Korean J Med 2024;99:104-110.
 67. Jung K, Jee SR, Lee MW, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rates between 7 and 14 days of tailored therapy according to clarithromycin resistance test: a randomized, multicenter, non-inferiority study. Helicobacter 2024;29:e13084.
 68. Bae JH, Jo HH, Kwon JG, Kim EY. Efficacy of 7-day tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication based on clarithromycin resistance. Korean J Gastroenterol 2023;82:10-17.
 69. Cho SH, Park MS, Park SY, Kim DH, You HS, Kim HS. Effectiveness of 7-day triple therapy with half-dose clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* without the A2143G and A2142G point mutations of the 23S rRNA gene in a high clarithromycin resistance area. Front Med (Lausanne) 2023;10:1150396.
 70. Moon SG, Lim CH, Kang HJ, Choi A, Kim S, Oh JH. Seven days of bismuth-based quadruple therapy is as effective for the first-line treatment of clarithromycin-resistant confirmed *Helicobacter pylori* infection as 14 days of bismuth-based quadruple therapy. J Clin Med 2022;11:4440.
 71. Na SY, Kim BW, Kim MJ, Choe Y, Kim JS. Effective eradication regimen and duration according to the clarithromycin susceptibility of *Helicobacter pylori* determined using dual priming oligonucleotide-based multiplex polymerase chain reaction. Gut Liver 2023;17:722-730.
 72. Cho JH, Jin SY, Park S. Comparison of tailored *Helicobacter pylori* eradication versus modified bismuth quadruple therapy in Korea: a randomized controlled trial. Expert Rev Anti Infect Ther 2022;20:923-929.
 73. Chang YW, Shin GY, Kim JW, et al. Cost-effectiveness of empirical bismuth-based quadruple therapy and tailored therapy after clarithromycin resistance tests for *Helicobacter pylori* eradication. Dig Dis Sci 2022;67:1222-1230.
 74. Choi YI, Chung JW, Kim KO, et al. Tailored eradication strategy vs concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment in Korean patients. World J Gastroenterol 2021;27:5247-5258.
 75. Kim SY, Park JM, Lim CH, et al. Types of 23S ribosomal RNA point mutations and therapeutic outcomes for *Helicobacter pylori*. Gut Liver 2021;15:528-536.
 76. Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. Cost-effectiveness of a tailored *Helicobacter pylori* eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:700-706.
 77. Choi YI, Chung JW, Park DK, et al. Tailored eradication vs empirical bismuth-containing quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a comparative, open trial. World J Gastroenterol 2019;25:6743-6751.
 78. Gweon TG, Kim JS, Kim BW. An economic modeling study of *Helicobacter pylori* eradication: comparison of dual priming oligonucleotide-based multiplex polymerase chain reaction and empirical treatment. Gut Liver 2018;12:648-654.
 79. Seo SI, Do BJ, Kang JG, et al. *Helicobacter pylori* eradication according to sequencing-based 23S ribosomal RNA point mutation associated with clarithromycin resistance. J Clin Med 2019;9:54.
 80. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. J Infect Dis 2013;208:

- 1123-1130.
81. Choe AR, Shim KN, Park Y, Song EM, Tae CH, Jung SA. Cost-effectiveness, efficacy, and safety analysis of tailored therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Med* 2021;10:2619.
 82. Jung YD, Kim YJ, Chung WC. A pilot study of *Helicobacter pylori* eradication using a polymerase chain reaction-based test for clarithromycin resistance. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:200-207.
 83. Ong S, Kim SE, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates with concomitant and tailored therapy based on 23S rRNA point mutation: a multicenter randomized controlled trial. *Helicobacter* 2019;24:e12654.
 84. Kang SJ, Jung HK, Lee YC, et al. Eradication rates of clarithromycin triple therapy in Korea: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021;21:35-47.
 85. Lohmari MH, Aissaoui F, Guediche A, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 14-day concomitant quadruple therapy versus triple therapy: a parallel double-blind randomized controlled trial. *Health Sci Rep* 2023;6:e1593.
 86. Valizadeh Toosi SM, Feyzi S, Kazemi A. Comparison of the efficacy of 12-day concomitant quadruple therapy versus 14-day high dose dual therapy as a first-line *H. pylori* eradication regimen. *Korean J Gastroenterol* 2024;83:150-156.
 87. Seddik H, Benass J, Berrag S, Sair A, Berraida R, Boutallaka H. Optimized sequential therapy vs 10- and 14-d concomitant therapy for eradicating *Helicobacter pylori*: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2024;30:556-564.
 88. Doctor S, Abraham P, Desai D, Dhoble P, Gupta T, Joshi A. Ten-day concomitant and sequential therapy for *Helicobacter pylori* effective in region with high antibiotic resistance rates. *Indian J Gastroenterol* 2022;41:627-633.
 89. Butt AMK, Sarwar S, Nadeem MA. Concomitant therapy versus triple therapy: efficacy in *H. Pylori* eradication and predictors of treatment failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31:128-131.
 90. Mestrovic A, Perkovic N, Bozic J, et al. Randomised clinical trial comparing concomitant and hybrid therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *PLoS One* 2020;15:e0244500.
 91. Hsu PI, Tsay FW, Kao JY, et al. Equivalent efficacies of reverse hybrid and concomitant therapies in first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1731-1737.
 92. Myint NPST, Zaw TT, Sain K, et al. Sequential *Helicobacter pylori* eradication therapy in Myanmar; a randomized clinical trial of efficacy and tolerability. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:617-623.
 93. Jha SK, Mishra MK, Saharawat K, Jha P, Purkayastha S, Ranjan R. Comparison of concomitant therapy versus standard triple-drug therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: a prospective open-label randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2019;38:325-331.
 94. Kim SJ, Chung JW, Woo HS, et al. Two-week bismuth-containing quadruple therapy and concomitant therapy are effective first-line treatments for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective open-label randomized trial. *World J Gastroenterol* 2019;25:6790-6798.
 95. De Francesco V, Pontone S, Bellesia A, et al. Quadruple, sequential, and concomitant first-line therapies for *H. pylori* eradication: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis* 2018;50:139-141.
 96. Yadollahi B, Valizadeh Toosi SM, Bari Z, et al. Efficacy of 14-day concomitant quadruple therapy and 14-day high-dose dual therapy on *H. pylori* eradication. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2022;15:172-178.
 97. Apostolopoulos P, Ekmektzoglou K, Georgopoulos S, et al. 10-Day versus 14-day quadruple concomitant nonbismuth therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: results from a randomized prospective study in a high clarithromycin resistance country. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:522-527.
 98. Zhou Y, Ye Z, Wang Y, et al. Comparison of four different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: a prospective, cross-sectional, comparative, open trial in Chinese children. *Helicobacter* 2020;25:e12679.
 99. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Liatsos C, et al. Equivalence trial of the non-bismuth 10-day concomitant and 14-day hybrid therapies for *Helicobacter pylori* eradication in high clarithromycin resistance areas. *Antibiotics (Basel)* 2024;13:280.
 100. Ratul DK, Sureshkumar S, Anandhi A, et al. Concomitant versus reverse hybrid therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection an open-label randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2025 Dec 18. doi: 10.1007/s12664-025-01905-1.
 101. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.e14.
 102. Liou JM, Chen CC, Fang YJ, et al. 14 day sequential therapy versus 10 day bismuth quadruple therapy containing high-dose esomeprazole in the first-line and second-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, non-inferiority, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2510-2518.
 103. Tarhini M, Fayyad-Kazan M, Fayyad-Kazan H, et al. First-line treatment of *Helicobacter pylori* in Lebanon: comparison of bismuth-containing quadruple therapy versus 14-days sequential therapy. *Microb Pathog* 2018;117:23-26.
 104. Sezikli M, Sirin G, Cetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of six different *Helicobacter pylori* eradication regimens: greater than or equal to another. *Biomed Res* 2018;29:1143-1148.
 105. Kefeli A, Basyigit S, Yeniova AO, Kefeli TT, Aslan M, Tanas O. Comparison of three different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: a randomized clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16:52-57.
 106. Gungor G, Baglicakoglu M, Kayacetin E, et al. Current status of five different regimens for empiric first-line *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Digestion* 2015;92:55-59.
 107. Veliev AM, Maev IV, Andreev DN, et al. The efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth (concomitant therapy) in the treatment of patients with *Helicobacter pylori* - associated gastric and duodenal peptic ulcer disease. *Ter Arkh* 2019;91:28-33.
 108. Basyigit S, Sapmaz F, Kefeli A, et al. Increasing antibiotic resistance is the main cause for the failure of *Helicobacter pylori*

- eradication: comparison of three trusted treatment protocols. *Acta Med Mediterr* 2016;32:255.
109. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2355-2365.
 110. Kim SE, Jung HK, Kang SJ, et al. A 10- or 14-day bismuth-containing quadruple therapy as a first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021;21:48-58.
 111. Olmedo L, Calvet X, Gené E, et al. Evolution of the use, effectiveness and safety of bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection between 2013 and 2021: results from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Gut* 2024;74:15-25.
 112. 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.
 113. Kim N, Park SH, Seo GS, et al. Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2008;13:542-549.
 114. Kim SY, Lee SW, Jung SW, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of twice-versus four-times-daily amoxicillin administered with proton pump inhibitor and clarithromycin: a randomized study. *Helicobacter* 2008;13:282-287.
 115. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-1105.
 116. 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.
 117. Kim SY, Jung SW, Kim JH, et al. Effectiveness of three times daily lansoprazole/amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:140-143.
 118. Kim TH, Park JM, Cheung DY, Oh JH. Comparison of 7- and 14-day eradication therapy for *Helicobacter pylori* with first- and second-line regimen: randomized clinical trial. *J Korean Med Sci* 2020;35:e33.
 119. Lim NR, Choi SY, Chung WC. Probiotic supplementation for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a double-blind randomized clinical trial. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2023;23:34-41.
 120. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
 121. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-1446.
 122. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, et al. Vonoprazan-based regimen is more useful than PPI-based one as a first-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:4385161.
 123. Bunchorntavakul C, Buranathawornsom A. Randomized clinical trial: 7-day vonoprazan-based versus 14-day omeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:3308-3313.
 124. Ang D, Koo SH, Chan YH, et al. Clinical trial: seven-day vonoprazan- versus 14-day proton pump inhibitor-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:436-449.
 125. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-619.
 126. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, et al. Triple therapy-based on tegoprazan, a new potassium-competitive acid blocker, for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, phase III, clinical trial. *Gut Liver* 2022;16:535-546.
 127. Chen S, Shen W, Liu Y, Dong Q, Shi Y. Efficacy and safety of triple therapy containing berberine, amoxicillin, and vonoprazan for *Helicobacter pylori* initial treatment: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2023;136:1690-1698.
 128. Han YY, Zhou L, Hu YL, et al. Comparison of vonoprazan-based with rabeprazole-based dual therapy for treatment-naïve patients of *Helicobacter pylori* infection: a prospective, multi-center, randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2023;58:1167-1177.
 129. Huang J, Lin Y. Vonoprazan on the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2023;34:221-226.
 130. Kim JS, Ko W, Chung JW, Kim TH. Efficacy of tegoprazan-based bismuth quadruple therapy compared with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, active-controlled study. *Helicobacter* 2023;28:e12977.
 131. Lu L, Wang Y, Ye J, et al. Quadruple therapy with vonoprazan 20 mg daily as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a single-center, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *Helicobacter* 2023;28:e12940.
 132. Su NY, Shi Q, Mei H, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based dual therapy and esomeprazole-based dual therapy in eradicating primary *Helicobacter pylori* infection: a propensity score matching analysis. *Helicobacter* 2023;28:e13003.
 133. Chen C, Zhang D, Huang S, et al. Comparison of vonoprazan dual therapy, quadruple therapy and standard quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Hainan: a single-center, open-label, non-inferiority, randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2024;24:131.
 134. Hou X, Wang J, Du Q, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcers: a pooled analysis of two randomized, double-blind, double-dummy, phase 3 trials. *Biol Pharm Bull* 2024;47:1405-1414.
 135. Kong Q, Mirza IA, Zhang X, et al. Fourteen-day tegoprazan-amoxicillin dual therapy as the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection (SHARE2301): a multicenter, non-inferiority, randomized clinical trial. *Helicobacter* 2024;29:e13098.
 136. Lee JW, Kim N, Lee J, Jo SY, Lee DH. Efficacy of tegoprazan-con-

- taining sequential eradication treatment compared to esomeprazole-containing sequential eradication of *Helicobacter pylori* in South Korea, a region with high antimicrobial resistance: a prospective, randomized, single tertiary center study. *Helicobacter* 2024;29:e13143.
137. Tan N, Wu H, Lan C, et al. The efficacy of keverprazan-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind, multicentre trial. *Int J Antimicrob Agents* 2024;64:107320.
 138. Waqar F, Noor M, Haider E, Farhat K, Ali S, Fatime Gilani SF. Therapeutic efficacy and drug safety comparison of one-week vonoprazan triple therapy with two-weeks esomeprazole triple therapy in *Helicobacter pylori* infection: findings from a single-centre randomized clinical trial in population of Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2024;74:432-435.
 139. Zhou BG, Guo MW, Zhang LJ, et al. Ten-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy versus 14-day esomeprazole-amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Ther Adv Gastroenterol* 2024;17:17562848241309870.
 140. Jin T, Wu W, Zhang L, Xuan H, Zhang H, Zhong L. The efficacy and safety of vonoprazan and tegoprazan in *Helicobacter pylori* eradication: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Gastroenterol* 2025;18:17562848251314801.
 141. Liou JM, Jiang XT, Chen CC, et al. Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:228-241.
 142. Chang YL, Tung YC, Tu YK, et al. Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2020;7:e000472.
 143. Losurdo G, Pricci M, De Bellis M, et al. Effect of metronidazole resistance on *Helicobacter pylori* eradication regimens. *J Dig Dis* 2022;23:561-567.
 144. Chen PY, Wu MS, Chen CY, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:427-437.
 145. Lee JY, Kim N, Nam RH, Choi SI, Lee JW, Lee DH. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. *Helicobacter* 2019;24:e12660.
 146. Jung HS, Shim KN, Baik SJ, et al. Efficacy of levofloxacin-based triple therapy as second-line *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:285-290.
 147. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-186.e3.
 148. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2447-2455.
 149. Chen J, Guo Y, Huang Y, et al. Rifabutin-containing triple therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment: a multicenter, randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2023;228:511-518.
 150. Lim HC, Lee YJ, An B, Lee SW, Lee YC, Moon BS. Rifabutin-based high-dose proton-pump inhibitor and amoxicillin triple regimen as the rescue treatment for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014;19:455-461.
 151. Kim Y, Lee JH, Na HK, et al. Efficacy of rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication regimen in Korea with high prevalence of tuberculosis infection. *Helicobacter* 2025;30:e70011.
 152. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-221.
 153. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1185-1190.
 154. Chen Q, Zhang W, Fu Q, et al. Rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1736-1742.
 155. Huang Y, Chen J, Ding Z, et al. Minocycline vs. tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment: a multicentre, randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2023;58:633-641.
 156. Noh HM, Hong SJ, Han JP, et al. Eradication rate by duration of third-line rescue therapy with levofloxacin after *Helicobacter pylori* treatment failure in clinical practice. *Korean J Gastroenterol* 2016;68:260-264.
 157. Liou JM, Chen PY, Luo JC, et al. Efficacies of genotypic resistance-guided vs empirical therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2018;155:1109-1119.
 158. Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee DW, Park JH, Bae HJ. Ten-day tegoprazan-based concomitant therapy as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Intern Med* 2023;38:493-503.
 159. Shirley M. Vonoprazan: a review in *Helicobacter pylori* Infection. *Drugs* 2024;84:319-327.
 160. Noh JH, Choi KD, Na HK, et al. Effect of macrolide exposure on tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy and antibiotic resistance profiles: a prospective study using the Drug Utilization Review system. *Helicobacter* 2024;29:e70003.
 161. Graham DY. Regarding the AGA clinical practice update on integrating vonoprazan into clinical practice. *Gastroenterology* 2025;168:848-849.
 162. Kim JS, Lee H, Jeong Y, Kim BW. Cost-effectiveness of tailored vs. empirical therapy for *H. pylori*: a decision-tree analysis. *Helicobacter* 2025;30:e70081.
 163. Bang CS, Lim H, Jeong HM, et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes* 2020;11:1314-1323.
 164. Cho JH, Jin SY. Efficacy and safety of modified bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microorganisms* 2025;13:519.

165. Duan M, Teng T, Kong Q, Li Y, Zuo X. Antibiotic combinations in bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and network meta-analysis. *Helicobacter* 2025;30:e70101.
166. Zhou L, Lu H, Song Z, et al. 2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Chin Med J (Engl)* 2022;135:2899-2910.
167. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization global guideline. *J Clin Gastroenterol* 2023;57:111-126.
168. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology* 2021;160:1831-1841.
169. Patel A, Laine L, Moayyedi P, Wu J. AGA clinical practice update on integrating potassium-competitive acid blockers into clinical practice: expert review. *Gastroenterology* 2024;167:1228-1238.
170. Liou JM, Malfertheiner P, Hong TC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: Taipei Global Consensus II. *Gut* 2025;74:1767-1791.
171. Cho JH, Jin SY. Current guidelines for *Helicobacter pylori* treatment in East Asia 2022: differences among China, Japan, and South Korea. *World J Clin Cases* 2022;10:6349-6359.
172. Lee K, Suh M, Choi KS. Current status of the national cancer screening program in Korea: history, achievements, and future directions. *J Prev Med Public Health* 2025;58:337-347.
173. National Cancer Center. The 4th national cancer control plan (2021-2025). Goyang: National Cancer Center, 2021. Korean
174. Bae S, Kim JS, Lee MW, et al. The cost-effectiveness of adding *Helicobacter pylori* screening to the National Gastric Cancer Screening Program in Korea: protocol for a cost-effectiveness modeling study. *JMIR Res Protoc* 2025;14:e72228.
175. Park JY, Choi IJ. Advancing gastric cancer prevention in Korea: current strategies and future directions. *Helicobacter* 2026;31:e70121.
176. Kim TW, Lee WS, Yoon DJ, Kim I, Kim JS. Detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using the AllplexTM *H. pylori* & ClariR Assay and the Ezplex[®] HP-CLA real-time PCR kit. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2025;25:42-47.
177. Park JY, Hong SJ, Choi IJ, et al. Tegoprazan-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III multicenter randomized clinical trial. *Helicobacter* 2026;31:e70106.
178. Bang CS, Kang SJ, Nam SY, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: an evidence-based analysis of the upcoming 2025 guideline. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2026;26:23-36.