약제 유발 소화성궤양에서 *Helicobacter pylori* 감염의 역할

고진성, 주문경

고려대학교 의과대학 내과학교실

The Role of *Helicobacter pylori* Infection in Drug-induced Peptic Ulcer

Jin Sung Koh, Moon Kyung Joo

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and low-dose aspirin (LDA) are the main causes of peptic ulcer (PU), and cause major complication such as bleeding and perforation. The interaction of *Helicobacter pylori* infection with NSAIDs or LDA is complex and remains unclear. However, *H. pylori* infection may play additive, synergistic, or antagonistic roles in the development of drug-induced PU. *H. pylori* infection and NSAID use are independent risk factors for the development of PU, which is thought to be a synergistic effect. Eradication of *H. pylori* significantly reduces the incidence of PU in NSAID-naïve patients. However, the effect of secondary prevention is controversial, especially in chronic NSAID users. The use of a gastroprotective agent such as a proton pump inhibitor (PPI) is mandatory to prevent the recurrence of PU in patients with a previous history, especially in chronic NSAID users. *H. pylori* infection may also increase the risk of LDA-associated complicated and uncomplicated PU, including the risk of upper gastrointestinal bleeding. In patients taking LDA, *H. pylori* eradication alone may prevent the recurrence of PU bleeding. However, PPI maintenance is necessary with concomitant use of an NSAID, steroid, anticoagulant, or other antiplatelet agents. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:89-94)

Key Words: Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Aspirin; *Helicobacter pylori*; Peptic ulcer

서론

비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)와 저용량 아스피린(low-dose aspirin, LDA)은 전 세계적으로 가장 많이 처방되는 약제들로서, 소화성궤양과 그 주요 합병증인 출혈과 천공을 일으키는 주요 원인이 되기도 한다. 이러한 NSAID나 LDA에 의해 유발된 소화성궤양 발생의 주요 고위험군으로 합병증을 동반한 소화성궤양의 과거력을 들 수 있으며, 그 밖에 65세 이상의 고령자, 합병증을 동반하지 않은 소화성궤양의 과거력, 또는 항혈소판제, 항응고제, 스테로이드제 등의 동시 복용 또한 유의한 위험인자로 알려져 있다.¹ 그러나 헬리코박터균(*Helicobacter pylori*) 감염과 NSAID 또는 LDA와의 상호작용은 복잡하고 아직도 잘 알려져 있지 않은 부분이 있어 논쟁의 여지가 남아 있는 상태로, 이는 기존에 발표된 연구들의 디자인과 대상 환자, 임상 결과 등이 서로 다르기 때

문으로 생각된다. 이 글에서는 NSAID와 LDA에 의하여 유발되는 소화성궤양 등 상부위장관 점막 손상 기전과 이들 약제와 *H. pylori*와의 상호 작용, 그리고 NSAID 또는 LDA 복용자에서 소화성궤양의 발생에 대한 *H. pylori* 감염의 역할과 *H. pylori* 제균 치료에 의한 약제 유발 소화성궤양의 예방 효과 등에 대하여 논해보고자 한다.

본론

1. 약제 유발 소화성궤양의 기전

NSAID에 의한 소화성궤양 발생은 크게 직접적인 국소 손상과 NSAID의 전신 효과에 의한 기전으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 먼저 직접적 국소 손상의 기전으로 NSAID는 위강 내에서 약산성을 유지하면서 위 점액층의 원형질 막을 침윤하고 위 상피세포에 도달하여 상피세포 장벽을 파괴하고 괴사를 유발할 수 있는데, 이러한 국소 손상의 작용은 약제 유발 소화성궤양 발생의 부차적인 기전으로 생각된다. 반면, NSAID에 의한 전신작용으로 cyclooxygenase (COX) enzyme의 작용을 억제하여 prostaglandin (PG), 점액, bicarbonate의 생성을 감소시킬 수 있는데, 이러한 작용이 약제 유발 소화성궤양 발생의 주

Received: January 23, 2018 Revised: March 5, 2018 Accepted: March 5, 2018

Corresponding author: Moon Kyung Joo

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-1027, Fax: +82-2-2626-1038, E-mail: latyrx@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-3695>

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

된 기전으로 이해되고 있으며, NSAID는 COX-1과 COX-2를 모두 억제하는 것으로 알려져 있다.² COX-1은 생체 전반에 기본적으로 발현되는 반면 COX-2는 염증 등에 의하여 발현이 유도되는데, 생쥐 등을 이용한 생체 실험에 의하면 NSAID에 의한 위점막 손상의 기전에서 COX-1과 COX-2의 억제가 각기 다른 경로를 통하여 기여하는 것으로 알려져 있다. 즉, COX-1의 억제에 의하여 점막 혈류의 감소, 점액과 bicarbonate 생성의 감소 및 혈소판 응집의 감소가 발생하는 반면에 COX-2 억제에 의하여 혈관생성의 감소, 백혈구 유착의 증가 등으로 인해 궤양 생성을 유도한다.³ 또한 NSAID에 의하여 COX enzyme을 억제하면 이에 대한 보상작용으로 5-lipoxygenase가 활성화되어 leukotriene B₄ (LTB₄), LTC₄, LTD₄ 등의 생성이 촉진되는데, 이는 점막의 염증 작용을 유발하여 점막 혈류를 감소시키고 허혈을 조장하게 된다.⁴

한편, LDA에 의한 소화성궤양 발생의 기전 또한 직접적 국소 손상과 전신 효과에 의해서 설명되지만 직접적인 국소 작용은 역시 부차적인 역할을 하는 것으로 이해되고 있다. LDA와 NSAID에 의한 전신 작용의 가장 큰 차이점은 LDA에 의한 COX-1의 억제가 COX-2에 비하여 8~10배 더 선택적으로 이뤄진다는 점인데, 이러한 효과는 약 8~10일간 지속될 수 있다.⁵ 또한 NSAID에 비해서 궤양을 발생시키는 효과는 미약하나 의미 있는 출혈을 유발하는 효과는 더 크다는 점도 중요한 차이점으로 설명되고 있다.² 한편, NSAID와 LDA의 동시 복용에 의하여 상부위장관 출혈의 위험에 대한 상승 효과가 있을 것으로 생각되는데, 과거 덴마크에서 시행된 대규모 인구-기반 코호트 연구에서 LDA 복용자군의 상부위장관 출혈 표준 유병률은 2.6% (95% confidence interval [CI], 2.2~2.9)이었던 반면 LDA와 NSAID를 동시 복용하는 환자군에서는 5.6% (95% CI, 4.4~7.0)로 유의하게 높았다.⁶

소화성궤양 발생 과정에서 NSAID, LDA와 *H. pylori* 감염과의 상호 작용에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나, *H. pylori* 감염은 약제 유발 소화성궤양의 발생에서 부가적인 또는 상승 효과와 반대적인 작용이 모두 있을 것으로 생각된다. 즉, NSAID 또는 LDA에 의하여 점막의 PG 생성이 감소된 상태에서 *H. pylori* 감염에 의한 점막 염증의 증가는 부가적으로 상부위장관 점막의 손상을 촉진시킬 수 있으며,⁷ NSAID, LDA와 마찬가지로 *H. pylori* 감염에 의하여 점막 내 다형 핵 세포의 침착과 염증 사이토카인의 생성이 증가하여 소화성궤양 발생을 촉진시키는 상승 작용을 보일 수 있다.⁸ 반면, *H. pylori* 감염에 의하여 COX-2가 활성화되어 PG 생성이 증가되고 점막 내 혈류가 증가하는 작용은 NSAID 또는 LDA에 의한 점막 내 혈류 감소, PG 생성 감소와는 반대되는 작용이라고 할 수 있다.⁹ 또한 LDA나 NSAID에 장기간 노출된 경우 상부위장관 점막이 약제

에 의한 손상 효과에 적응하는 경향이 있는데 *H. pylori*에 감염된 경우에는 이러한 점막의 적응 능력이 감소하게 된다.¹⁰ 실제로 *H. pylori*에 감염된 건강한 자원봉사자에게 LDA를 투여하면 위장관 점막의 손상이 약물 투여 3일 후 최고에 이르게 되고 14일 이후에도 지속되나, *H. pylori* 제균 치료 후에 LDA를 투여하면 약물 투여 3일 후부터 위장관 점막 손상이 점차 감소하였다.¹¹

2. 약제 유발 소화성궤양에서 *H. pylori*의 중요성

제균 치료에 의한 소화성궤양의 예방 효과에 있어서는 1) 일차 예방 혹은 이차 예방인지, 2) 초기 치료 환자인지 혹은 만성 복용자인지, 3) 약제 유발 소화성궤양의 위험인자(궤양의 과거력, 고령, 동반 복용 약제의 유무)가 있는지 등을 고려하여야 한다.

1) NSAID

NSAID 유발 소화성궤양에서 *H. pylori*의 역할에 대한 연구는 비교적 많이 보고된 바 있으며 결론 또한 명확하여, 최근의 메타 분석에서도 NSAID 사용자에서 소화성궤양의 발생률은 *H. pylori* 음성군에 비해 양성군에서 약 3배 높은 것으로 밝혀졌다 (odds ratio [OR], 3.08; 95% CI, 1.26~7.55).¹² 즉, *H. pylori* 감염은 소화성궤양 등 NSAID에 의한 위장관 합병증의 유의한 인자이며, *H. pylori* 감염과 NSAID의 복용은 합병증을 동반하거나 동반하지 않은 소화성궤양 발생의 독립적인 위험인자이면서 상호 상승 작용이 있는 것으로 생각된다.^{13,14} 또한 *H. pylori* 제균에 의한 NSAID 유발 소화성궤양 발생의 일차 예방 효과에 대한 연구도 다수 보고되었다. 이전의 메타 분석에서 궤양의 과거력이 없는 NSAID 복용자의 *H. pylori* 제균은 소화성궤양의 발생을 유의하게 감소시켰으며(OR, 0.43; 95% CI, 0.20~0.93), 이러한 효과는 NSAID 장기 복용자군(OR, 0.95; 95% CI, 0.53~1.72)에 비하여 초기 치료 환자군(OR, 0.26; 95% CI, 0.14~0.49)에서 더욱 뚜렷하였다.¹⁵ 그러나 NSAID 초기 치료 환자를 대상으로 한 연구들에서 대부분 제균군과 위약군을 비교하였기 때문에 제균 치료가 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)에 비교하여 우월하였는지 여부는 확실하지 않으며, 궤양 과거력이 없는 NSAID 초기 치료 환자를 대상으로 제균 치료 후 omeprazole 또는 제균 치료 후 위약군의 궤양 발생율은 1.2%로 omeprazole 투약군의 0%에 비하여 통계적으로 유의한 차이는 없었다.¹⁶ 한편, 이차 예방에 대한 효과는 아직 논쟁의 여지가 있으며, 이전 연구에서는 궤양의 과거력이 있는 NSAID 초기 치료 환자군을 대상으로 *H. pylori* 제균 치료 단독군과 omeprazole 유지군을 6개월간 비교하였을 때, 제균 치료군에서 전체 소화성궤양 및 합병증을 동반한 궤양의 발생 빈도가 유의하게 낮았음을 보고한 반면,¹⁷ 비슷한 시기에 타 연구에서는 궤양의 과거력이 있는 고령의 NSAID 초기 치료 환자군을 대상으로 제

균 단독군과 pantoprazole군을 1개월간 추적하였을 때 궤양이나 미란과 같은 위십이지장 점막 손상이 제균군에서 유의하게 높음을 보고하여(29.9% vs. 9%, $P=0.03$)¹⁸ 서로 상반된 결과가 도출된 바 있다. 다른 주요 논문에서 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 naproxen 복용자에서 제균군과 omeprazole 유지군을 6개월간 추적하였을 때 재출혈의 비율은 제균군에서 유의하게 높았음을 보고하였다(18.8% vs. 4.4%, $P=0.005$).¹⁹ 이러한 과거 연구 결과들을 기반으로 미국,²⁰ 일본²¹ 및 우리나라²²의 *H. pylori* 치료 가이드라인에서는 NSAID 초치료 환자군에서 *H. pylori* 제균 치료는 궤양의 발생을 예방하는 효과를 기대할 수 있으나, 이미 NSAID 장기 복용 중인 환자군에서는 제균 치료에 의한 궤양 예방 효과가 미미하다고 언급하고 있다. 하지만 NSAID 복용 환자에서 *H. pylori* 감염의 역할에 대한 시각은 동서양 간에 차이가 있어, 국내의 경우 제균 치료가 효과가 있을 것으로 생각되는 경우(예: NSAID 초치료 환자)에 *H. pylori* 감염에 대한 검사를 시행할 것을 권장하는 반면, *H. pylori* 감염률이 낮은 미국이나 캐나다에서는 위험인자 유무와 상관없이 장기간 NSAID를 사용하는 모든 환자에서 *H. pylori* 감염 여부를 진단할 것을 권장하고 있어 좀 더 적극적인 내용을 담고 있다.^{1,23} 이는 서양과 같이 *H. pylori*의 유병률이 20% 이하로 낮은 지역에서는 NSAID 유발 소화성궤양의 예방을 위해서 *H. pylori* 감염의 검사-치료 전략이 비용-효과 측면에서 우월하기 때문으로 생각된다.²⁴

또 하나의 논점 사항으로는 NSAID 장기 복용자에서 *H. pylori* 제균 치료가 궤양의 치유에 미치는 영향으로, NSAID 복용 환자에서 내시경으로 소화성궤양 및 *H. pylori* 감염이 확인된 환자군을 대상으로 제균 치료 후 omeprazole 복용군과 omeprazole 유지군을 비교하였으며, 2개월 후 위궤양 치유율이 omeprazole 유지군에서 유의하게 높음을 보고한 바 있다(100% vs. 72%, $P=0.006$).²⁵ 이는 약제 유발 소화성궤양의 치유기에서는 *H. pylori* 감염이 궤양의 치유에 오히려 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 점을 시사하며, 이는 *H. pylori* 감염이 위 점막의 COX-2 발현을 증가시켜 NSAID에 의해 억제되었던 PG 생성의 증가를 유도한다는 가설로서 설명된다.²⁶ 앞서 언급한 일본 가이드라인에서도 NSAID 유발 소화성궤양의 치유 과정에서 제균 치료가 궤양의 치유 과정을 촉진할 수 없으므로 이 기간 동안 제균 치료는 권장되지 않는다고 밝히고 있다.²¹

2) LDA

LDA에 의한 소화성궤양의 발생에서 *H. pylori*의 역할에 대한 연구는 과거에 다수 발표된 바 있으며, 한 예로 이전의 증례-대조군 연구에서는 LDA를 복용 중인 환자에서 *H. pylori* 감염이 상부위장관 출혈의 독립적이고 유의한 인자임을 보고한 바 있다(adjusted OR, 4.69; 95% CI, 2.02~10.91).²⁷ 또한, 최근

의 전향적 코호트 연구에서는 LDA 복용자에서 *H. pylori* 감염은 소화성궤양의 발생률을 약 5배 증가시켰다.²⁸ 그러나 약 10여 개의 코호트 연구를 대상으로 시행한 메타 분석에서 *H. pylori*의 역할에 대한 명확한 결론을 내리지 못하였는데, 이는 포함 기준, LDA의 용량이나 복용 기간, *H. pylori* 검사 방법 등에서 연구 간 차이가 크기 때문으로 생각된다.²⁹ 최근에 발표된 Maastricht V/Florence Consensus Report²⁴에서는 NSAID뿐만 아니라 LDA 복용자에서 *H. pylori* 감염은 궤양 발생의 위험 인자이며, 항혈소판제, 항응고제 등을 동시 복용하는 경우 궤양 출혈의 위험이 증가한다고 명시하였다. 그러나 LDA 복용자에서 소화성궤양의 발생에 대한 *H. pylori* 감염의 역할은 동서양 간에 차이가 있는 것으로 생각된다. 최근에 체계적 문헌 고찰을 시행하여 발표한 종설에서는 서양에서 LDA 복용자의 소화성궤양 발생률은 21.1%로 일본의 7.8%에 비하여 큰 차이가 있었으며,³⁰ 서양 연구에서는 *H. pylori* 양성인 LDA 복용자에서 음성인 환자군에 비하여 위십이지장궤양이 유의하게 증가하였으나,^{31,32} 일본의 연구들을 종합하여 보면 *H. pylori* 감염 유무와 상관 없이 소화성궤양의 발생률은 비슷한 수준을 보였다.³³ 이는 서양에서는 상당수 환자에서 *H. pylori* 감염에 의하여 위산 역제가 감소하지 않고 보존되는 반면 동양에서는 대부분 위산이 억제되는 경우가 많기 때문인 것으로 추정된다.

LDA 복용자에서 *H. pylori* 제균에 의한 궤양 발생의 일차 예방 효과에 대한 연구는 매우 드물다. 과거의 한 무작위 배정 비교연구에서는 *H. pylori* 양성을 보인 LDA 초치료 환자를 대상으로 제균 치료를 하였을 때 위약군에 비하여 위십이지장 점막 손상의 빈도를 유의하게 감소시켰다는 결과를 보고한 바 있다.³⁴ 현재 진행되는 대규모 무작위 배정 연구인 *Helicobacter* Eradication Aspirin Trial³⁵에서는 *H. pylori* 양성을 보이는 LDA 복용자를 대상으로 제균군과 위약군을 2.5년간 추적 검사하는 설계로 진행되고 있으며, LDA 복용 환자에서 제균 치료에 의한 궤양의 일차 예방 효과를 어느 정도 규명할 수 있을 것으로 기대된다. 한편, 장기 LDA 복용자에서 제균 치료에 의한 소화성궤양의 이차 예방 효과에 대한 주요한 연구들도 진행되었는데, 앞서 언급한 naproxen 복용자를 대상으로 한 연구에서는 궤양 출혈의 과거력이 있는 LDA 복용 환자를 대상으로 궤양 약물 치료 후 제균 치료 단독군과 omeprazole 유지군을 비교하였을 때 재출혈의 빈도는 양군 간에 유의한 차이가 없음을 보고하였다.³⁶ 한편, 비슷한 시기에 발표된 무작위 배정 연구에서는 소화성궤양의 과거력이 있는 LDA 복용자를 대상으로 항궤양 약제 및 제균 치료 시행 이후 경과 관찰한 군과 lansoprazole 유지군을 비교하였고, lansoprazole 유지군에서 궤양 합병증의 비율이 유의하게 낮았다(14.8% vs. 1.6%, $P=0.008$).³⁷ 그러나 이 연구에서는 제균 치료 후 4명에서 감염이 재발하였

고 2명의 환자에서는 궤양의 합병증이 재발하기 전에 NSAID를 재 복용한 점 등이 연구의 한계였다. 반면, 최근에 발표된 전향적 코호트 연구에서는 궤양 출혈의 과거력이 있는 LDA 장기 복용 환자들을 대상으로 3개(*H. pylori* 제균군, *H. pylori* 음성군, 평균 위험군)의 cohort를 나누어 10년간 장기 추적 관찰하였고, LDA만 복용하거나 항궤양 약제와 같이 복용하는 경우 재출혈의 빈도는 *H. pylori* 제균 코호트와 평균 위험 코호트 간에 유의한 차이가 없었으나(LDA만 복용하는 경우 incidence rate ratio, 1.47; 95% CI, 0.75~3.38; LDA와 항궤양 약제를 병용하는 경우 incidence rate ratio, 0.70; 95% CI, 0.13~3.81), LDA와 위십이지장 출혈을 일으킬 수 있는 약제(예: 항혈소판제, 항응고제)를 병용하는 경우에는 재출혈의 빈도가 *H. pylori* 제균 코호트에서 유의하게 높았다(incidence rate ratio, 7.01; 95% CI, 2.25~21.89).³⁸ 그러므로 LDA만 복용하는 경우 제균 치료 단독으로도 재출혈의 예방을 기대할 수 있으나 위장관 출혈을 일으킬 수 있는 약제를 동시 복용하는 경우에는 PPI 등의 병용 투여가 필요하다고 할 수 있겠다. 그러나 최근 PPI의 장기 복용에 의한 여러 가지 합병증에 대한 우려가 제기되고 있으며, 특히 LDA와 PPI를 함께 복용하였을 때 PPI에 의한 장내 세균총의 불균형 등에 의하여 소장 점막 손상이 조장될 수 있음이

보고된 바 있다.³⁹ 일본 가이드라인에서는 LDA 복용자에서 궤양 재출혈의 예방을 위해 제균 치료 후 PPI 유지 치료를 강조하고 있는 반면,²¹ 우리나라 가이드라인에서는 궤양의 과거력이 있는 LDA 장기 복용자에서 제균 치료가 필요하다는 언급을 하고 있다.²²

결론

H. pylori 감염은 소화성궤양을 포함한 NSAID 관련 위장관 합병증의 위험을 유의하게 증가시킨다. NSAID 초치료 환자에서 *H. pylori* 제균은 궤양의 일차 예방에 효과적이지만, NSAID 장기 사용자에서는 제균 치료 단독만으로는 궤양의 예방에 효과적이지 않으므로 궤양의 과거력이 있는 환자, 특히 NSAID 장기 복용 환자에서 궤양의 재발을 방지하기 위해서 PPI와 같은 위장 보호제의 병용이 필요하다. LDA 복용 환자군에서도 *H. pylori* 감염은 소화성궤양 및 상부위장관 출혈의 위험을 증가시킬 수 있으며, LDA를 복용하는 환자에서 *H. pylori* 제균만으로 궤양 재출혈의 예방을 기대할 수 있으나, NSAID, 스테로이드, 항혈전제를 병용하는 경우 제균 치료 후 PPI 유지가 필요할 것으로 생각된다(Fig. 1).

Fig. 1. *Helicobacter pylori* and drug-induced peptic ulcer disease. Solid arrows indicate strong association or effect, dashed arrows indicate weak association or effect, and dotted arrows mean minimal effect. NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; LDA, low-dose aspirin; PUD, peptic ulcer disease; PPI, proton pump inhibitor.

REFERENCES

1. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
2. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: old question new insights. *World J Gastroenterol* 2014;20:9439-9450.
3. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013;19:1673-1682.
4. Hudson N, Balsitis M, Everitt S, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal leukotriene B₄ synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993;34:742-747.
5. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:385-394.
6. Sørensen HT, Møllemejkær L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-2224.
7. Lim YJ, Hong SJ. *Helicobacter pylori* infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:70-75.
8. Yoshida N, Sugimoto N, Hirayama F, et al. *Helicobacter pylori* infection potentiates aspirin induced gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Gut* 2002;50:594-598.
9. Shim YK, Kim N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2016;67:300-312.
10. Fiorucci S, Distrutti E, de Lima OM, et al. Relative contribution of acetylated cyclo-oxygenase (COX)-2 and 5-lipoxygenase (LOX) in regulating gastric mucosal integrity and adaptation to aspirin. *FASEB J* 2003;17:1171-1173.
11. Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology* 1998;114:245-255.
12. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012;17:286-296.
13. Venerito M, Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers. *Helicobacter* 2010;15:239-250.
14. Song JH, Kim SG. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:115-117.
15. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418.
16. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51:329-335.
17. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
18. Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, et al. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1077-1082.
19. Banatvala JE, Roberts C, Crook D, Peto T. Infectious disease training: challenges and opportunities. *Lancet Infect Dis* 2002;2:9-10.
20. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
21. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:177-194.
22. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
23. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481-496.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
25. Hawkey CJ, Tullassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016-1021.
26. Tanigawa T, Watanabe T, Hamaguchi M, et al. Anti-inflammatory effect of two isoforms of COX in *H. pylori*-induced gastritis in mice: possible involvement of PGE₂. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G148-G156.
27. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
28. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
29. Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:831-839.
30. Iijima K, Shimosegawa T. Geographic differences in low-dose aspirin-associated gastroduodenal mucosal injury. *World J Gastroenterol* 2015;21:7709-7717.

31. Pilotto A, Franceschi M, Longo MG, et al. *Helicobacter pylori* infection and the prevention of peptic ulcer with proton pump inhibitors in elderly subjects taking low-dose aspirin. *Dig Liver Dis* 2004;36:666-670.
32. Feldman M, Cryer B, Mallat D, Go MF. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long term/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1751-1757.
33. Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014;49: 814-824.
34. Giral A, Ozdogan O, Celikel CA, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:773-777.
35. Dumbleton JS, Avery AJ, Coupland C, et al. The *Helicobacter* Eradication Aspirin Trial (HEAT): a large simple randomised controlled trial using novel methodology in primary care. *EBioMedicine* 2015;2:1200-1204.
36. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
37. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
38. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144:528-535.
39. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014;80:826-834.