헬리코박터 파일로리 제균 치료로 감소시킬 수 있는 것: 위 밖의 변화

김태준, 이 혁

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Benefits of *Helicobacter pylori* Eradication on Extragastric Diseases

Tae Jun Kim, Hyuk Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) eradication can reduce the risk of gastric diseases such as gastritis, gastric ulcer, and gastric adenocarcinoma. Since *H. pylori* was discovered more than 30 years ago, many studies have reported associations between *H. pylori* infection and extragastric diseases such as immune thrombocytopenia and iron-deficiency anemia. Thus, recent guidelines recommended *H. pylori* eradication in patients with those diseases. In contrast, although the role of *H. pylori* eradication in other extragastric diseases remains controversial, there is growing evidence of its benefit on them, especially cardiovascular (ischemic heart disease and stroke), metabolic (dyslipidemia, diabetes mellitus, and non-alcoholic fatty liver disease), neurodegenerative (Parkinson's disease and Alzheimer's disease), autoimmune (Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, Raynaud's syndrome, rosacea, and chronic urticaria), and other (cap polyposis, colorectal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, periodontal disease, hyperemesis gravidarum, and osteoporosis) conditions. A recent prospective randomized study reported that *H. pylori* eradication improved insulin resistance and dyslipidemia. These findings were consistent with the results of a recent meta-analysis. Therefore, well-designed prospective interventional studies are needed to examine the effects of *H. pylori* eradication on various extragastric diseases. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2021;21:275-286)

Key Words: Eradication; Extragastric diseases; *Helicobacter pylori*

서 론

헬리코박터 파일로리는 만성 위염, 소화성 궤양, 위 선암, 위 변연부 B세포 림프종과 같은 위질환의 원인인자이며, 위 밖의 다양한 질환의 발생에도 기여한다고 알려져 있다. 1994년에 Mendall 등¹이 헬리코박터 파일로리 감염과 심혈관질환과의 연관성을 제시하였다. 이후 혈액질환, 신경퇴행성질환, 면역질환, 피부질환, 대사관련질환에 이르기까지 위 외의 여러 질환들과 연관성에 관한 결과들이 발표되었다. 그러나 많은 연구들의 대부분이 후향적 역학 연구 등에 기반하고 있으며, 잠재적인 교란 변수들을 충분히 배제되지 않았다. 이로 인해 상반된 결과들이 존재하여 뚜렷한 인과관계를 도출하기에 한계가 있다. 만일 제균 치료가 이들 질환들을 예방하거나 치료할 수 있다는 것을 증명한다면 이러한 결과들을 뒷받침할 수 있는 좋은 근거가 될 수 있다. 최근 이러한 시도들이 다양한 연구에서 수행되었다.

본고에서는 헬리코박터 파일로리와 연관이 있다고 보고한 위 밖의 여러 질환들의 근거를 살펴본다. 그동안의 인간 대상 연구 중에서 특별히 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 이들 질환의 예방이나 치료에 도움이 되었다고 보고한 원저, 메타분석 연구의 주요 결과들을 중심으로 알아보고자 한다(Table 1, 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위 밖의 질환에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 전향 연구 또는 전향 연구들을 포함한 메타분석 연구; Fig. 1).

본 론

1. 심혈관계 질환

1) 심혈관질환

허혈성 심질환은 헬리코박터 파일로리와 관련성이 있는 위 밖의 질환들 중에 첫 번째로 연관성이 제기된 질환이다. 1994년 Mendall 등¹이 환자-대조군 연구에서 헬리코박터 파일로리에 대한 혈청학적 양성을 보인 사람은 심혈관질환의 중요한 위험인자들을 보정하였음에도 불구하고 헬리코박터 파일로리 음성인 사람들에 비해 관상동맥질환을 가지고 있을 위험도가 약

Received: August 10, 2021 Revised: September 7, 2021 Accepted: November 12, 2021

Corresponding author: Hyuk Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06551, Korea
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: leehyuk@skku.edu

Copyright © 2021 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.

Table 1. Overview of Studies of Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Extragastric Diseases

Study	Disease	Study design	Study subjects	Results after <i>H. pylori</i> eradication
Kowalski ⁶ (Germany, 2001)	CAD	Prospective case-control study	96 patients with CAD, 96 patients without CAD	Preventing re-stenosis of coronary artery
Wang et al. ⁷ (Taiwan, 2018)	CHD	Retrospective cohort study	208,196 patients with peptic ulcer disease	Decreasing cumulative CHD incidence in younger patients <65 years
Bonfigli et al. ¹⁸ (Italy, 2016)	Type 2 diabetes mellitus	RCT	154 patients with type 2 diabetes mellitus and <i>H. pylori</i> infection	Improvement in insulin resistance Decrease in pro-inflammatory factors Not effective in decreasing glucose levels
Cheng et al. ¹⁹ (Taiwan, 2019)	Type 2 diabetes mellitus	Prospective case-control study	549 patients with type 2 diabetes mellitus	Decrease HbA1c in eradication group
Adachi et al. ²⁵ (Japan, 2018)	Dyslipidemia	Retrospective cohort study	774 healthy subjects who underwent annual medical checkups	Decrease LDL-C/HDL-C ratio
Park et al. ⁴³ (Korea, 2021)	Dyslipidemia	Retrospective cohort study	2,626 adults without dyslipidemia who underwent regular health checkups	Decrease the risk of dyslipidemia development
Liou et al. ²⁸ (Taiwan, 2019)	Metabolic syndrome	Randomized trial	1,620 adults with <i>H. pylori</i> infection	Decrease in insulin resistance and triglycerides Increase in HDL-C No significant change in LDL-C
Jamali et al. ²⁷ (Iran, 2013)	NAFLD	Randomized trial	98 patients with NAFLD	No effect in fatty liver, lipid profile, and insulin resistance
Abdel-Razik et al. ³³ (Egypt, 2018)	NAFLD	Prospective cohort study	369 adults without NAFLD at baseline	Reduction in LDL-C, triglycerides, HOMA-IR, hepatic steatosis index, and liver fat score Increasing HDL-C
Dardiotis et al. ³⁶ (Greece, 2018)	Parkinson's disease	Meta-analysis of 4 RCT or 1 cohort study	90 patients with Parkinson's disease	Significant reduction in the unified Parkinson's disease rating scale
Dobbs et al. ³⁷ (UK, 2010)	Parkinson's disease	RCT	30 patients with Parkinson's disease and <i>H. pylori</i> infection	Improvement in stride length Worsening in rigidity
Kountouras et al. ⁴⁴ (Greece, 2009)	Alzheimer's disease	Prospective case-control study	50 patients with Parkinson's disease and 30 controls	Improvement in cognitive status (Mini Mental State Examination and Cambridge Cognitive Examination for the Elderly)
Bertalot et al. ⁴⁸ (Italy, 2004)	Autoimmune thyroid disease	Prospective study	10 patients with autoimmune thyroid disease and <i>H. pylori</i> infection	Decrease in thyroid autoantibodies
Bugdaci et al. ⁵⁰ (Turkey, 2011)	Hypothyroidism	Prospective study	32 patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine	Decrease TSH
Gasbarrini et al. ⁵² (Italy, 1998)	Raynaud's syndrome	Prospective study	46 patients with Raynaud's syndrome	Decrease in duration and frequency of symptoms
Gravina et al. ⁵³ (Italy, 2015)	Rosacea	Prospective study	90 patients with rosacea	Decrease in skin lesions of rosacea
Yoshimasu et al. ⁵⁶ (Japan, 2014)	Chronic urticaria	Prospective study	65 patients with urticaria	Complete remission was increased to 56% after <i>H. pylori</i> eradication
Hudak et al. ⁶⁶ (Israel, 2017)	IDA	Meta-analysis of 7 RCT	642 patients with IDA and <i>H. pylori</i> infection	Increased ferritin, but not hemoglobin

Table 1. Continued

Study	Disease	Study design	Study subjects	Results after <i>H. pylori</i> eradication
Stasi et al. ⁷⁵ (multi-national 2009)	Immune thrombocytopenia	Meta-analysis of 25 RCT, cohort, or case-control studies	1,555 patients with immune thrombocytopenia	Significant responses on platelet count in eradication group
Akamatsu et al. ⁷⁸ (Japan, 2004)	Cap polyposis of colon	Case reports	3 patients with colon cap polyposis and <i>H. pylori</i> infection	Clinical remission after successful eradication in all three cases
Won et al. ⁸¹ (multi-national, 2019)	Colorectal MALT lymphoma	Review of case reports	15 patients with colorectal MALT lymphoma	Clinical remission in 12/15 cases
Taş et al. ⁸⁶ (Turkey, 2013)	Recurrent aphthous stomatitis	Prospective study	30 patients with aphthous lesions and <i>H. pylori</i> infection	Mean number of aphthous lesions was significantly decreased after eradication
Shih et al. ⁹² (Taiwan, 2016)	Osteoporosis	Retrospective cohort study	5,447 patients who received <i>H.</i> <i>pylori</i> eradication	Early eradication reduces the risk of osteoporosis when the follow-up period is over 5 years

CAD, coronary artery disease; CHD, coronary heart disease; RCT, randomized controlled trial; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; NAFLD, non-alcoholic fatty liver; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; TSH, thyroid stimulating hormone; IDA, iron deficiency anemia; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

2배 상승함을 보여주었다. 이 연구를 시작으로 많은 연구 결과들이 제시되었지만, 그 결론은 일관되지 않다. 이후 2000년도에 심혈관계 질환과 헬리코박터 파일로리 연관성에 관한 비교적 대규모의 전향적 연구 결과가 발표되었다. 나이와 성별을 보정한 분석에서는 헬리코박터 파일로리에 대한 혈청학적인 양성과 심혈관질환에 대한 유의한 연관성(OR, 1.50; 95% CI, 1.14~1.96)이 있었다. 이러한 연관성은 중요한 교란변수인 심혈관질환의 위험인자와 사회 경제적 요인을 추가로 보정하면 유의성이 사라짐을 보여주었다(OR, 1.30; 95% CI, 0.88~1.90).²

또한 헬리코박터 파일로리의 여러 독성인자 중 위질환 발생에 중요한 인자로 알려진 CagA 유전자 발현 유무에 따라 심혈관질환 발생의 차이가 있을 수 있다는 연구들도 발표되었다. Pasceri 등³이 발표한 결과에 따르면 CagA 양성인 헬리코박터 파일로리 감염 환자는 CagA 음성 헬리코박터 파일로리 환자에 비하여 허혈성 심질환의 위험도가 약 3.8배 상승함을 보여주었다(OR, 3.8; 95% CI, 1.6~9.1). 그러나 CagA에 관한 다른 연구에서는 상반된 결과들이 나타나고 있어 아직까지 명확한 결론을 내리기는 어렵다.^{3,4}

이전 연구들이 대부분 헬리코박터 파일로리에 대한 혈청학적인 검사 방법에 의존하였다. 그러나 혈청학적 검사는 현재 감염과 과거 감염을 분별하기 어려워 위양성의 가능성이 있다는 제한점이 있다. 몇 가지 연구들은 혈청학적 검사 대신에 CLO 검사 또는 조직학적 진단을 토대로 헬리코박터 파일로리 감염을 진단하였다. Lee 등⁵은 헬리코박터 파일로리 감염 유무를 CLO 검사를 토대로 진단하였다. 심혈관질환에 관한 정의도 임상적

진단이 아니라 심장 다배열검출기 전산화단층촬영장치(cardiac multidetector computed tomography, MDCT)라는 객관적인 측정도구를 사용했다는 점에서 이전 연구들과 차별점이 있다. 헬리코박터 파일로리 양성인 환자들은 MDCT에서 50% 이상의 중요한 관상동맥 협착과 연관성이 있음을 보고하였다(OR, 2.81; 95% CI, 1.05~7.53).⁵

헬리코박터 파일로리의 제균 치료가 심혈관질환에 어떤 영향을 미치는지에 관한 연구는 아직 많지 않다. Kowalski⁶는 CagA 양성 헬리코박터 파일로리에 감염된 환자는 관상동맥 성형술 후 관상동맥의 재협착의 위험이 더 높다는 결과를 보고하였으며, 제균 치료는 관상동맥 재협착의 위험이 감소함을 보여주었다. 심혈관질환에 미치는 제균 치료의 장기영향에 대한 최근의 대만 연구에서는 65세 미만 환자에서 제균 치료를 시행한 군에서 심혈관질환 발생 감소를 보여주었다.⁷ 그러나 65세 이상의 환자군에서는 제균 치료의 효과는 나타나지 않았다.

그동안 동맥경화 기전 중 죽상 경화반의 형성에서 다양한 감염질환들의 역할이 검증되어 왔다.⁸ 헬리코박터 파일로리 감염의 결과로 증가된 전신 염증 반응은 혈관 내피의 손상 위험을 증가시켜 동맥경화질환의 가능성을 높인다.⁹ 또한 염증 표지자인 CRP는 헬리코박터 파일로리 감염과 관상동맥질환에서 모두 높게 측정되며, 헬리코박터 파일로리에 의해 악화된 염증 반응은 tumor necrosis factor- α (TNF- α)를 비롯한 다양한 염증 매개체를 활성화한다고 알려져 있다.¹⁰⁻¹² 이러한 염증 반응은 혈관에 저밀도 지단백질이 침착되는 것과도 관련이 있다.¹³ 이와 함께 여러 연구들은 헬리코박터 파일로리 감염이 저밀도 지단

Fig. 1. Postulated benefits of *Helicobacter pylori* eradication in extragastric diseases. MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

백질의 상승과 고밀도 지단백질의 저하와 연관이 있다고 보고하였으며, 이러한 이상지질혈증을 매개로 동맥경화의 기전을 설명할 수 있다.¹³⁻¹⁵

헬리코박터 파일로리 감염과 심혈관질환과의 연관성은 비교적 오랜 기간 동안 많은 연구 결과들이 나왔지만 아직도 논란이 있다. 이러한 논란의 가장 큰 이유는 심혈관질환 발생에는 여러가지 인자들이 복합적으로 영향을 주기 때문이다. 유전적인 요인부터 식생활, 생활습관, 다양한 위험인자들이 관상동맥질환 발생에 기여한다. 그동안의 연구들이 대부분 후향 연구이며, 보정해야 할 교란변수들이 너무 많고 복잡하기 때문에 결과들이 일치하지 않았다. 따라서 향후 헬리코박터 파일로리와 심혈관질환의 인과관계를 규명하기 위해서는 제균 치료가 심혈관질환의 예방에 어떤 영향을 미치는지에 관한 무작위 대조군 연구가 필요할 것이다.

2) 뇌혈관질환

심혈관질환과 동일한 동맥경화 기전으로 설명될 수 있는 뇌

혈관질환에서도 헬리코박터 파일로리의 연관성에 관한 연구들도 진행되었다. 107명의 헬리코박터 파일로리 양성인 뇌졸중 환자들을 대상으로 CagA 양성인 환자들과 CagA 음성인 환자들에 비해 뇌졸중 재발 위험성이 높음을 보고하며(hazard ratio [HR], 3.5; 95% CI, 1.9~6.4), CagA 유전자 발현 유무에 따라 뇌혈관질환 발생의 차이가 있을 수 있음을 제시하였다. 전향적 연구들만 분석한 중국의 연구에서는 헬리코박터 파일로리 감염이 위암의 위험도는 1.9배, 심혈관질환의 위험도는 1.6배, 뇌혈관질환의 발생 위험도는 1.5배 상승시킴을 보고하였다. 또한 273,135명을 포함한 메타분석에서 혈청학적 검사 또는 요소호기 검사를 통한 헬리코박터 파일로리 양성성은 뇌졸중 위험도와 유의한 관련성이 있음을 보고하였다. 그러나 전향적 코호트 연구에서는 헬리코박터 파일로리 감염과 뇌졸중의 유의한 연관성은 보이지 않아(OR, 1.13; 95% CI, 0.68~1.89), 심혈관질환과 마찬가지로 뇌혈관질환과 헬리코박터 파일로리와의 연관성에 대한 결론을 내리기에는 아직 부족하다.

2. 대사 증후군

1) 당뇨병

헬리코박터 파일로리와 당뇨병과의 연관성에 관하여 지난 수년간 많은 연구들이 수행되었다. 1996년부터 2016년까지 총 57,397명을 대상으로 한 79개의 연구가 포함된 메타분석에 따르면 당뇨병이 없는 환자군에 비하여 당뇨병이 있는 환자군에서 헬리코박터 파일로리의 유병률이 더 높았다(54.9% vs. 47.5%; OR, 1.69; $P < 0.001$).¹⁶ 반면, 중국에서 10년간의 추적 관찰을 통해 수행된 인구 기반 전향적 연구에서는 헬리코박터 파일로리에 대한 혈청 양성인 알려진 당뇨병의 위험인자들을 보정 후에도 당뇨병 발생 위험을 낮추는 것과 연관이 있었다.¹⁷

2형 당뇨병 환자에서 제균 치료가 어떤 영향을 주는지 무작위 대조군 연구가 시행되었다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)과 급성 염증인자(neutrophil, hsCRP, TNF- α , interleukin-6, fibrinogen)의 수치를 개선하였으나 혈당(fasting glucose, HbA1c) 개선에는 효과가 없었다.¹⁸ 반면에 197명의 헬리코박터 파일로리 양성인 당뇨병 환자 중 제균 치료를 시행한 98명의 환자에서는 3개월 후 HbA1c의 의미 있는 감소(7.50 $\rightarrow$ 7.33%, $P=0.036$)를 보여주었다. 제균 치료를 시행하지 않은 99명의 환자에서는 HbA1c 수치의 변화가 없었다(7.54 $\rightarrow$ 7.60%, $P=0.345$).¹⁹ 제균 치료가 혈당 조절에 미치는 영향을 조사했던 6개의 연구를 포함한 메타분석에서는 성공적인 제균 치료 후 3~6개월 후 HbA1c의 의미 있는 감소(weighted mean difference: -0.33%; 95% CI, -0.65~-0.02)를 보여주었지만 공복 혈당 수치의 개선은 보이지 않았다.²⁰

헬리코박터 파일로리 감염이 혈당 대사에 영향을 주는 기전으로는 위장관 호르몬의 변화가 제시되고 있다. 헬리코박터 파일로리에 의한 만성 위염의 경우 혈청 가스트린 수치가 증가하고, 소마토스타틴 수치가 감소하게 되는데 이는 인슐린 분비에 영향을 준다.²¹ 또한 헬리코박터 파일로리 감염은 그렐린 생성을 감소시키는데, 이는 공복 인슐린의 증가, 인슐린 저항성 및 당뇨병에 영향을 미칠 수 있다.^{22,23} 헬리코박터 파일로리 감염에 의한 렙틴 생성의 증가는 인슐린 저항성과 연관이 있다는 보고들이 있다.²⁴

2) 이상지질혈증

헬리코박터 파일로리 제균 치료가 혈중 콜레스테롤 수치에 어떤 영향을 주는지에 관한 코호트 연구와 전향 연구들이 있다. 최근 일본에서 수행된 774명의 건강검진 수진자들을 포함한 코호트 연구에서 성공적인 제균 치료를 받은 사람들은 지속적인 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 사람들에 비하여 추적 혈액

검사에서 고밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤 수치는 상승하고 저밀도 지단백(LDL) 콜레스테롤, 중성지방 수치는 감소함을 보여주었다.²⁵ 또한 고지혈증이 없는 2,626명의 건강검진 수진자들을 대상으로 시행한 코호트 연구에서 성공적으로 제균 치료를 받은 사람들은 지속적인 감염이 있는 사람들에 비하여 추적 검사에서 높은 LDL 콜레스테롤 발생 위험(HR, 0.80; 95% CI, 0.71~0.91)과 낮은 HDL 콜레스테롤 발생 위험(HR, 0.85; 95% CI, 0.75~0.96)이 작았다.²⁶ 이런 연구들은 제균 치료가 지질대사에 긍정적인 영향을 보여주는 근거를 제시하였고 향후 이를 증명할 전향 연구가 필요하다.

지방간이 있는 98명의 환자들을 대상으로 대사 관련 인자에 대한 제균 치료의 효과를 분석한 전향 연구가 있다. 이 연구에서 생활양식 개선과 함께 제균 치료를 받은 48명의 지방간 환자들과 생활양식 개선만 시행한 50명의 지방간 환자들은 기저에 비하여 모두 6개월 후의 간수치, 중성지방, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, HOMA-IR 수치 개선이 있었다. 그러나 두 군 간 유의한 차이는 없어 제균 치료의 추가적인 이득은 없음을 보고하였다.²⁷ 그러나 1,620명의 대상자들을 포함한 무작위 전향 연구에서는 제균 치료 후 대사인자들의 개선을 보여주었는데, 기저에 비하여 8주 후와 1년 후 인슐린 저항성(HOMA-IR)과 중성지방의 감소 그리고 HDL 콜레스테롤의 증가를 보여주었다.²⁸ 최근에 발표된 메타분석에서 제균 치료는 HDL 콜레스테롤 상승과 중성지방의 감소 효과가 있었다. 이 연구에서 LDL 콜레스테롤은 감소하는 경향을 보여주었지만 통계적인 의미는 없었다.²⁹

3) 비알코올성 지방간

단순 지방간부터 지방간염, 간경변증과 간세포암까지 다양한 스펙트럼을 보여주는 비알코올성 지방간은 비만과 대사증후군의 증가와 함께 높은 유병률을 보이고 있다. 비알코올성 지방간은 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 고혈압 및 당뇨병과 높은 관련성을 가지므로 대사증후군의 간 발현으로 여겨지고 있다. 많은 연구에서 헬리코박터 파일로리 감염이 비알코올성 지방간의 위험을 증가시킨다는 것을 제시하였으며, 최근에 발표된 메타분석 연구들에서 헬리코박터 파일로리 감염은 비알코올성 지방간의 유병률과 발생률의 위험을 높인다고 보고하였다.³⁰⁻³²

헬리코박터 파일로리의 제균 치료가 지방간을 호전시키거나 예방하는 데에 도움을 준다면 헬리코박터와 파일로리와 비알코올 지방간의 연관성을 뒷받침할 수 있는 근거가 될 것이다. 앞서 언급하였던 98명의 지방간 환자들을 대상으로 진행한 전향 연구에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 지방간 또는 간수치에 영향을 미치지 못하였다.²⁷ 지방간이 없는 369명의 환자를 2년간 추적 관찰한 다기관 코호트 연구에서 헬리코박터 파일로리 양성인 171명의 환자들을 조사하였다. 이 연구에서는

기저에 비하여 1년 후와 2년 후 추적 검사에서 AST, ALT, GGT 수치가 의미 있게 상승하였을 뿐 아니라 지방간의 진단 지표인 liver fat score, hepatic index score가 상승하였다.³³ 그러나 헬리코박터 파일로리 음성인 환자들은 추적 관찰 기간 동안 이런 변화가 발생하지 않았다. 흥미롭게도 제균 치료를 받은 환자들은 3개월 후 추적 검사했을 때 제균 치료 전에 비하여 GGT와 인슐린 저항성이 감소되었을 뿐 아니라 지방간 지표인 liver fat score, hepatic index score가 감소하였다.³³ 인슐린 저항성이 지방간 발생기전에 중요한 역할을 한다고 알려져 있고 대부분의 연구에서 제균 치료가 인슐린 저항성 호전을 보여 주었다. 따라서 제균 치료가 지방간 발생에 어느 정도 기여를 한다고 볼 수 있다. 그러나 연구들의 결과가 다양하게 나타났기 때문에 헬리코박터 파일로리 감염과 비알코올성 지방간의 연관성에 관해서는 더 잘 짜여진 디자인의 연구가 필요하다.

3. 퇴행성 신경질환

파킨슨병과 알츠하이머 치매는 가장 흔한 신경퇴행성질환으로 전 세계적으로 4천만 명이 발생하고 있다. 그동안 헬리코박터 파일로리 감염과 알츠하이머 치매 또는 파킨슨병 사이의 연관성을 제시하는 흥미로운 연구들이 제시되었지만 그 증거는 아직 부족하다.

1) 파킨슨병

대만의 인구-기반 코호트 연구에서 60세 이상의 환자들은 약 4년 동안 추적 관찰한 결과 헬리코박터 파일로리 감염이 파킨슨병 발생 위험을 증가시킴을 보고하였다.³⁴ 33,215명의 대상자들을 포함한 최근 메타분석에도 헬리코박터 파일로리 감염은 파킨슨병과 연관이 있었다(OR, 1.59; 95% CI, 1.37~1.85).³⁵ 총 28,492명을 대상자들을 포함한 또 다른 메타분석에 따르면 파킨슨병이 없는 대조군에 비하여 파킨슨병이 있는 환자군에서 헬리코박터 파일로리의 유병률이 더 높았다. 파킨슨병의 임상 증상 점수를 평가한 5개의 연구에서 헬리코박터 파일로리의 제균 치료는 임상 점수를 의미 있게 감소시켜 제균 치료가 파킨슨병의 중증도를 호전시킬 수 있음을 제시하였다.³⁶ 그러나 또 다른 이중맹검 무작위 대조군 연구에서 파킨슨병 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 환자의 보폭을 개선시켰지만 강직은 악화되는 것으로 나타났다. 또한 제균 치료를 실패한 환자에서 운동 기능의 급격한 감소를 보였다.³⁷ 여러 연구에서 항생제 노출이 장내 세균총에 영향을 미치며 장내 미생물의 불균형이 파킨슨병과 관련이 있음을 보고하였다.^{38,39} 마크로라이드계, 테트라사이클린, 린코사마이드계와 같은 특정 광범위 항생제의 노출력이 파킨슨병의 위험을 증가시킨다는 결과를 보여준다. 이는 특정 항생제가 파킨슨병의 소화기 증상 및 운동 기능

악화 또는 호전에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.⁴⁰ 따라서 제균 치료와 연관된 파킨슨병의 증상 변화는 헬리코박터 파일로리 제균과는 독립적으로 항생제에 의한 장내세균 변화가 원인이었을 가능성도 고려할 수 있다.

2) 알츠하이머 치매

최근 알츠하이머 치매 발생의 감염 가설에 대한 관심이 증가함에 따라 몇몇 연구들이 헬리코박터 파일로리 감염과 알츠하이머 치매의 관련성을 발견했으나, 일부 연구들은 그렇지 않은 것으로 보고하였다. Fani 등⁴¹은 등록 당시 치매가 없는 4,215명을 대상으로 평균 13년의 추적 관찰을 시행한 인구-기반 연구에서, 헬리코박터 파일로리 감염과 치매 사이의 연관성을 찾지 못하였다(HR, 1.03; 95% CI, 0.86~1.22). 반면에 Beydoun 등⁴²은 5,927명의 미국 중년 및 노년층을 대상으로 헬리코박터 파일로리와 치매와 연관성을 10년에서 20년 사이 추적 관찰을 통해 조사하여 알츠하이머 치매와 연관성을 보고하였다(HR, 1.45; 95% CI, 1.03~2.04). 이전 연구에서 주로 혈청학적 진단으로 헬리코박터 파일로리 감염을 정의하였다. 이와는 다르게 조직 검사를 통한 헬리코박터 파일로리의 감염과 알츠하이머 치매의 바이오마커인 뇌자기공명영상(MRI)을 이용한 대뇌피질 두께 측정을 이용한 연구 결과가 보고되었다. 내시경 검사를 통한 헬리코박터 파일로리 조직 검사와 MRI를 동시에 시행한 822명의 건강검진 수진자에서 헬리코박터 파일로리 감염과 대뇌피질 두께 감소와 연관성이 있음을 보고하였다.⁴³ 50명의 알츠하이머 환자들을 대상으로 진행한 연구에서 성공적으로 제균 치료를 받은 환자들은 치료받지 못한 환자와 비교하여 간이정신상태 검사(MMSE)를 통해 평가한 인지기능의 개선을 보여주었다. 소규모 연구라는 제한점이 있지만 제균 치료가 알츠하이머 증상 개선에 효과가 있다는 흥미로운 결과이다. 이는 헬리코박터 파일로리 감염과 알츠하이머 치매와 연관성을 뒷받침할 수 있는 근거로 제시될 수 있다.⁴⁴

4. 면역질환

다양한 자가 면역질환들과 알레르기질환 그리고 피부질환이 헬리코박터 파일로리 감염과의 연관성 여부에 관한 연구 결과가 많이 제시되었다. 본고에서는 이들 중 헬리코박터 파일로리 감염과의 관련성에 대한 근거가 높으면서 제균 치료에 대한 결과가 보고된 면역질환들을 중심으로 논의하고자 한다.

1) 자가면역 갑상선질환

Shi 등⁴⁵은 862명의 환자들을 대상으로 한 메타분석에서 헬리코박터 파일로리 감염의 유병률과 자가면역 갑상선질환 발생 위험 간의 연관성을 보고하였다. 또한 CagA 혈청양성이 자가면역 갑상선질환의 위험을 증가시키는 것을 보고하였다.⁴⁵ Hou 등⁴⁶은

3,046명의 환자를 포함한 메타분석에서 헬리코박터 파일로리 감염이 그레이브스병뿐만 아니라(OR, 2.78; 95% CI, 1.68~4.61) 하시모토 갑상선염의 위험도 또한 증가시키는 것으로 나타났다(OR, 2.16; 95% CI, 1.44~3.23). 그레이브스병과 하시모토 갑상선염 모두 갑상선 자가항체(TPOAb, TGAb)의 증가와 이로 인한 갑상선 조직 림프구 침윤과 같은 동일한 병태 생리를 공유한다.⁴⁷ 한 연구에서는 TPOAb의 역가가 헬리코박터 파일로리 감염 환자에서 증가시키는 것을 제시하였다.⁴⁸ 또 다른 연구에서는 제균 치료를 받은 환자군이 치료를 받지 않은 환자군에 비하여 갑상선 자가항체 역가가 유의하게 감소하였다.⁴⁹ 따라서 헬리코박터 파일로리 감염은 그레이브스병과 하시모토 갑상선염 모두와 연관이 있을 것으로 예상되며 이는 메타분석 결과와 일치한다. 고용량의 갑상성 호르몬 치료에도 반응하지 않는 갑상선 저하증 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료 후 갑상선 호르몬이 의미 있게 증가하였으며, 제균 치료를 받은 모든 환자에서 갑상선 자극 호르몬(TSH) 수치는 감소하였다.⁵⁰

2) 레이노드 증후군

레이노드 증후군 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료 후 증상 호전에 대한 연구 결과들이 보고되었다. 헬리코박터 파일로리 감염이 확인된 92명의 레이노드 증후군 환자에서 제균 치료를 성공한 환자들은 감염이 지속된 환자에 비하여 증상의 강도 및 빈도가 호전되었음을 보고하였다.⁵¹ 다른 소규모 연구에서 제균 치료를 성공적으로 받은 환자들은 증상의 소실 또는 호전을 보였으나, 제균 치료를 받지 않거나 실패한 환자는 증상의 호전이 없음을 확인하였다.⁵²

3) 주사

주사(rosacea)는 헬리코박터 파일로리 감염과의 연관 가능성에 관하여 가장 많이 연구된 피부질환 중 하나이다. 최근의 전향적 연구에서 주사 환자군은 대조군에 비하여 헬리코박터 파일로리 감염률이 유의하게 높았으며(48.9% vs. 26.7%), 제균 치료를 받은 환자들은 제균 치료를 받지 않은 주사 환자들에 비하여 피부 병변이 호전되었음을 보여주었다(97.2% vs. 37.5%).⁵³ 최근의 메타분석에서 헬리코박터 파일로리와 주사의 약한 연관성이 확인되었다. 헬리코박터 파일로리 감염 진단에 요소호기 검사를 이용한 연구들만으로 국한하였을 때는 연관성이 의미 있게 높음이 확인되었다(OR, 3.12; 95% CI, 1.92~5.07). 그러나 제균 치료가 주사 증상의 호전에 의미 있는 결과를 보이지 않았다.⁵⁴

4) 만성 두드러기

만성 두드러기는 특별한 외부 물리적 자극 없이 자발적으로 발생하는 용기된 흥반성 피부 병변이 6주 이상 지속되는 상태로, 자가면역 기전이 발병에 기여한다고 알려져 있다. 다양한 유발인자들과 연관되어 발생하기도 하는 것으로 알려져 있으며,

헬리코박터 파일로리 감염과의 연관성에 관해서도 연구가 이루어져 왔다. 48명의 만성 두드러기 환자를 대상으로 진행한 전향 연구에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 두드러기 증상의 호전을 보여주었다.⁵⁵ 65명의 만성 두드러기 환자를 대상으로 진행한 연구에서는 혈청 헬리코박터 파일로리 항체 역가가 높은 환자에서 항히스타민 단독 투여만으로는 완전관해를 보인 환자가 없었다. 제균 치료 이후 56%의 환자에서 완전관해를 보여 만성 두드러기 환자에서 제균 치료의 효과가 나타났다.⁵⁶ 그러나 138명의 만성 두드러기 환자를 포함한 코호트 연구에서 제균 치료의 추가적인 효과를 보여주지 못하여 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.⁵⁷

5) 기타 피부질환

상기 기술한 피부질환들 외에도 백반증, 건선, 원형 탈모증, 헤노흐-헨라인 자반증, 전신 홍반 루푸스 등 헬리코박터 파일로리 감염과의 연관성에 관하여 연구가 이루어진 피부질환들이 있다.⁵⁸⁻⁶² 이 중 제균 치료로 호전된 피부질환들에 대한 연구를 살펴보면 다음과 같다. 대만의 인구 기반 코호트 연구에서 헬리코박터 파일로리 진단 후 3개월 이내의 이른 제균 치료는 늦은 제균 치료를 받은 군에 비하여 전신 홍반 루푸스 발생 위험도가 감소함을 보여주었다(HR, 0.16; 95% CI, 0.05~0.53).⁵⁹ 266명의 헤노흐-헨라인 자반증 소아 환자들을 대상으로 진행한 메타분석에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 헤노흐-헨라인 자반증 재발을 유의하게 줄이는 효과를 확인할 수 있었다(RR, 0.38; 95% CI, 0.25~0.58).⁶² 건선과 관련한 연구에서는 헬리코박터 파일로리 감염이 건선의 중등도와 관련이 있었고 제균 치료 후 치료 반응의 개선을 보고한 바 있다.⁶⁰ 그 외 제균 치료 후 원형 탈모증의 호전을 보고한 증례가 있다.⁶¹ 이처럼 다양한 피부질환들에서 헬리코박터 제균 치료의 효과에 관한 연구들이 보고된 바 있으나 대체로 연구에 포함된 규모가 작고, 연구 디자인의 한계가 있어 추가적인 연구가 필요하다.

5. 혈액질환

1) 철결핍성 빈혈

철결핍성 빈혈은 전 세계 인구의 1/4로 유병률이 매우 높아 임상 현장에서 흔히 만나는 질병이며 어린이와 임신부에서 호발한다.⁶³ 소화성 궤양 및 악성질환 등으로 인한 출혈에 의한 빈혈, 또는 만성 위염으로 인한 위산 분비 감소와 아스코르빈산 분비 감소에 기인한 철분 흡수 감소가 헬리코박터 파일로리와 연관된 철결핍성 빈혈 발병의 원인으로 알려져 있다.^{64,65} 최근 발표된 메타분석에 의하면 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 군은 없는 군에 비하여 철결핍성 빈혈이 동반될 위험이 상승하였다(OR, 1.72; 95% CI, 1.23~2.42).⁶⁶ 또한 제균 치료 효과를

분석한 7개의 무작위 대조군 연구를 포함한 메타분석에서는 제균 치료 후 ferritin의 수치는 의미 있게 상승하였다. 그러나 hemoglobin의 수치는 상승하는 경향에도 불구하고 의미 있는 차이는 보여주지 못하였다.⁶⁶ 한편 연구 대상자들이 소아청소년 또는 임신부들이 많이 포함되어서 전체 성인에게 일반화하기 부족한 부분이 있었다. Maastricht V 보고에서 무작위 대조 연구들과 메타분석 결과들을 토대로 철결핍성 빈혈 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 추천하고 있다.⁶⁷ 국내의 “한국인 헬리코박터 파일로리 감염 치료 근거 기반 임상 진료지침 개정안 2020”에서는 성인에서 시행된 몇 개의 전향적 연구들을 토대로 근거 수준이 낮음에도 불구하고, 단기간의 제균 치료로 장기적으로 빈혈이 교정되는 이득의 가능성이 있고 위해가 크지 않아 원인 미상의 철결핍성 빈혈 환자에서 “약한 권고” 제균 치료를 추천하고 있다.⁶⁸

2) 면역 혈소판 감소증

면역 혈소판 감소증(immune thrombocytopenia)은 혈액질환 중 가장 흔한 질환 중 하나로 연간 발생 빈도는 인구 10만 명당 5.5명이며, 60세 이상 그리고 여성에서 호발한다.⁶⁹⁻⁷¹ García Pérez 등⁷²은 1993년에 스페인에서 헬리코박터 파일로리와 면역 혈소판 감소증과 관련성을 제시하여 제균 치료 후 혈소판 수가 정상화된 면역 혈소판 감소증 환자를 처음으로 보고하였다. 이후 많은 연구에서 면역 혈소판 감소증 환자가 제균 치료 후 혈소판 수가 호전됨을 보고하였다. 1,555명의 면역 혈소판 감소증 환자들을 포함한 메타분석에서는 제균 치료 후 의미 있는 혈소판 상승 반응률이 50.3%였다.⁷³ 이후에 발표된 11개의 연구들을 포함한 문헌 검색에서는 면역 혈소판 감소증 환자들에서 제균 치료 후 혈소판 반응률을 69.2%까지 보고하였다.⁷⁴ 헬리코박터 파일로리 감염이 면역 혈소판 감소증의 원인 인자로 작용하는 병리기전은 헬리코박터 파일로리 항원에 대한 항체와 혈소판 표면의 여러 당단백질의 분자 유사성으로 인해 교차 반응하고 이로 인하여 혈소판이 파괴된다는 것이다.⁷⁵ 이러한 근거들을 바탕으로 현재 국내외 가이드라인에서는 면역 혈소판 감소 환자에서 전통적인 치료 방법들을 시행하기 전에 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 찾아 치료할 것을 권고하고 있다.^{67,68,71,76} 최근 발표된 미국 혈액학회의 면역 혈소판 감소증에 대한 검사 및 치료 보고서에서 헬리코박터 파일로리 유병률이 높은 지역의 경우 기본 진단 검사에 요소호기 검사 또는 대변 항원 검사를 포함할 것을 권고하고 있다.⁷⁷

6. 그 밖의 질환들

상기 기술한 질환들 외에도 제균 치료의 효과를 보인 위 밖의 질환들은 cap polyposis, 위 외의 말트 림프종, 구강질환,

산부인과질환, 골대사질환 등이 있다.

1) 모자용종증(cap polyposis)

Cap polyposis는 원위부 대장과 직장의 다수의 염증성 용종들로 특징지어지는 드문 장질환이다. 소수의 증례 보고에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료로 cap polyposis의 완전 관해를 보고한 바 있다. 일본의 증례 보고에서 3명의 여자 환자가 직장 또는 에스 결장의 cap polyposis로 진단되었고 헬리코박터 파일로리 감염이 동반되었다. 성공적인 제균 치료를 통해 3명의 환자 모두 대장 내시경 검사를 통해 관해를 확인하였다.⁷⁸ 국내 연구에서 7명의 cap polyposis 환자 중 2명의 환자가 헬리코박터 파일로리 양성으로 확인되었다. 제균 치료 후 한 환자는 부분적인 호전을 보였으나 다른 환자는 호전이 없어 헬리코박터 파일로리와 cap polyposis의 관련성이 명확하게 확립되어 있지 않다.⁷⁹ 다른 연구에서는 헬리코박터 파일로리 음성인 cap polyposis 환자에서 항생제를 사용하여 치료하였다. 항생제 치료 전후 장내 미생물의 의미 있는 변화를 보여주어 장내 미생물의 불균형(dysbiosis)이 cap polyposis의 발병 원인 중 하나로 설명될 수 있음을 보고하였다.⁸⁰

2) 대장의 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종

대장의 MALT 림프종은 전체 MALT 림프종의 2.5%에 해당하는 드문 질환으로 정립된 치료 방법의 근거가 부족하다. 1993년부터 2017년까지 발표된 증례 보고를 정리해보면 수술, 내시경 절제술, 방사선 치료 등의 국소 치료와 헬리코박터 파일로리 제균 치료, 항암제 투여 등의 전신 치료 모두 효과적인 치료 방법으로 보고되고 있다. 이 중 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 80% (12/15)의 높은 완전 관해율을 보여주었다.⁸¹ 또한 헬리코박터 파일로리 음성 환자에서도 제균 치료를 고려할 수 있다. 그 근거로는 헬리코박터 파일로리 검사가 100% 민감도를 가지지 않으며 제균 치료의 효과를 보여준 보고들이 있다. 일본의 한 증례 보고에서 직장의 MALT 림프종으로 진단된 환자가 헬리코박터 파일로리 음성이었지만, 제균 치료 3개월 후 대장 내시경에서 관해 소견을 보여주어 헬리코박터 파일로리 음성인 환자에서의 제균 치료의 효과를 제시하였다.⁸²

3) 구강질환

918명의 환자들을 포함한 메타분석에서 구강 내의 헬리코박터 파일로리 감염은 만성 치주염의 위험을 3.4배(OR, 3.42; 95% CI, 2.71~4.31) 상승시킴을 보고하였다.⁸³ 686명의 환자들을 대상으로 시행한 일본의 연구에서 헬리코박터 파일로리 감염은 치주염 발생 위험을 상승시켰다. 이 연구에서 제균 치료는 치주염 위험을 감소시켜 치주염과 같은 구강질환에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과를 보여준 바 있다.⁸⁴ 헬리코박터 파일로리 감염이 재발성 아프타 구내염과 연관이 있다는 보고들이 있다. 총 610명의 환자들을 포함한 메타분석에 따르면 아프타 구내염이 없는 군에 비하여

재발성 아프타 구내염이 있는 환자군에서 헬리코박터 파일로리의 유병률이 더 높았다(29.5% vs. 19.9%; OR, 1.85; 95% CI, 1.24~2.74; $P=0.002$).⁸⁵ 또한 30명의 헬리코박터 파일로리 양성인 아프타 구내염 환자에서 성공적으로 제균 치료를 받은 18명의 환자는 6개월 후 구내염 병변의 개수가 감소하였지만 제균 치료에 실패한 12명의 환자들은 병변 개수의 변화가 없었다.⁸⁶

4) 산부인과질환

헬리코박터 파일로리와 산부인과질환과의 연관성도 보고되고 있다. 임신 시 흔히 발생하는 hyperemesis gravidarum과 헬리코박터 파일로리 감염과의 연관성을 알아본 38개의 연구들에 대한 메타분석에서 헬리코박터 파일로리 감염은 임신 시 hyperemesis gravidarum 발생 위험을 상승시켰다(OR, 1.35; 95% CI, 1.16~1.54).⁸⁷ 또한 불임의 흔한 원인인 다낭성 난소 증후군 환자들에 대한 연구에서 대조군에 비하여 다낭성 난소 증후군 환자군의 헬리코박터 파일로리 감염 유병률이 더 높았다(40% vs. 22%; $P=0.007$).⁸⁸ 그러나 아직까지 hyperemesis gravidarum과 다낭성 난소 증후군에 대한 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 효과에 대한 연구 결과는 미흡한 실정이다.

5) 골다공증

이전부터 헬리코박터 파일로리의 만성 염증이 골대사에 미치는 영향에 대한 연구들이 보고되었다. 최근 연구들은 헬리코박터 파일로리 감염과 골대사의 대표적 질환인 골다공증과의 관련성에 대한 가능성을 제시하고 있다. 총 9,655명의 환자들을 포함한 21개의 연구들을 대상으로 진행한 메타분석에서 헬리코박터 파일로리 감염은 골다공증 위험도와 관련이 있었다(OR, 1.39; 95% CI, 1.13~1.71).⁸⁹ 1,149명의 환자들을 최대 11년까지 추적 관찰한 전향적 코호트 연구에서 CagA 양성인 헬리코박터 파일로리 감염 환자는 헬리코박터 파일로리 환자에 비하여 골다공증 및 골감소증에 이환될 위험이 증가하였다. 또한 척추 골절의 위험은 약 5.3배 증가하고(HR, 5.27; 95% CI, 2.23~12.63) 비척추 골절의 위험도는 약 2.1배 상승하여(HR, 2.09; 95% CI, 1.27~2.46) 헬리코박터 파일로리 감염이 골다공증과 골다공증 관련 골절의 중요한 요인으로 분석되었다.⁹⁰ 최근 국내의 연구에서는 골다공증 소견이 없는 10,482명의 여성 환자를 대상으로 코호트 분석을 통해 헬리코박터 파일로리 감염이 여성에서 골다공증 발생의 위험성을 증가시킬 수 있다고 제시하였다(HR, 1.22; 95% CI, 1.03~1.45).⁹¹ 또한 골다공증에 대한 제균 치료의 효과를 알아본 대만의 인구 기반 코호트 연구에서 헬리코박터 파일로리 양성인 환자에서 초기에 제균 치료를 시행했을 경우 5년 이상 장기 추적 관찰하였을 때 골다공증 발생 위험이 감소함을 보여주었다.⁹²

결론

위 안에서 발생하는 위염, 위궤양, 위선암, 위MALT 림프종에는 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 예방이나 치료에 도움이 된다. 헬리코박터 파일로리가 발견된 지 30여 년이 지난 지금, 위 안의 질병뿐 아니라 위 밖의 여러 질병들과 연관성이 보고되고 있다. 그러나 제균 치료가 이들 질환의 예방이나 치료에 어떤 영향을 미치는지에 관한 논란은 지속되고 있다. 헬리코박터 파일로리와 연관이 있는 위 외 질환 중 철결핍성 빈혈과 면역 혈소판 감소증은 근거 수준이 높으며 제균 치료가 치료에 도움이 되므로 현재 가이드라인에서 권고되고 있다. 그러나 여전히 다른 여러 질환에서의 제균 치료 효과에 대해서는 명확하지 않으며 임상적인 영향에 대하여 결론을 내리기에 근거가 충분하지 않다. 대부분의 연구에서 소규모의 환자들을 대상으로 분석하였었으며 대조군의 설정이 미흡한 한계가 있다. 또한 임상 연구에서 흔히 발생할 수 있는 혼란변수에 의한 심각한 편의가 결과에 영향을 주는 일이 많다. 그러나 최근의 전향적 중재 연구에서 인슐린 저항성과 HDL 콜레스테롤의 개선을 보여주는 흥미로운 결과가 나왔으며 이는 이전 메타분석 결과와 일치한다. 향후에는 이렇게 잘 디자인이 된 전향적 중재 연구를 통하여 위 밖의 여러 질환들에 대한 제균 치료의 효과를 명확하게 살펴볼 필요가 있다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Tae Jun Kim <https://orcid.org/0000-0001-8101-9034>

Hyuk Lee <https://orcid.org/0000-0003-4271-7205>

REFERENCES

- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-439.
- Whincup P, Danesh J, Walker M, et al. Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. *Circulation* 2000;101:1647-1652.
- Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675-1679.

4. Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2012;220:569-574.
5. Lee M, Baek H, Park JS, et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: a cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13:e0193646.
6. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52(1 Suppl 1):3-31.
7. Wang JW, Tseng KL, Hsu CN, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. *PLoS One* 2018;13:e0190219.
8. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or *Cytomegalovirus*: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999; 81:245-247.
9. Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015;7:134-143.
10. Niemann-Jönsson A, Dimayuga P, Jovinge S, et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor- α expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2205-2211.
11. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
12. Ishida Y, Suzuki K, Taki K, et al. Significant association between *Helicobacter pylori* infection and serum C-reactive protein. *Int J Med Sci* 2008;5:224-229.
13. Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, Ashgar SS. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in type II diabetes mellitus among patients with *Helicobacter pylori* infection. *Diabetol Metab Syndr* 2016;8:34.
14. Kim TJ, Lee H, Kang M, et al. *Helicobacter pylori* is associated with dyslipidemia but not with other risk factors of cardiovascular disease. *Sci Rep* 2016;6:38015.
15. Majka J, Róg T, Konturek PC, et al. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. *Med Sci Monit* 2002;8:CR675-CR684.
16. Li JZ, Li JY, Wu TF, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:5715403.
17. Zhou M, Liu J, Qi Y, et al. The association between *Helicobacter pylori* seropositivity and risk of new-onset diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2018;61:300-307.
18. Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:893-898.
19. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *J Diabetes Investig* 2019;10:1092-1101.
20. Song X, Cai C, Jin Q, Chen X, Yu C. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in diabetics and its effect on glycemic control: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2021; 26:e12781.
21. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol* 2002;37:77-86.
22. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996;45:988-991.
23. Nishi Y, Isomoto H, Uotani S, et al. Enhanced production of leptin in gastric fundic mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:695-699.
24. Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002;39: 105-110.
25. Adachi K, Mishiro T, Toda T, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on serum lipid levels. *J Clin Biochem Nutr* 2018;62: 264-269.
26. Park Y, Kim TJ, Lee H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection decreases risk for dyslipidemia: a cohort study. *Helicobacter* 2021;26:e12783.
27. Jamali R, Mofid A, Vahedi H, Farzaneh R, Dowlatshahi S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial. *Hepat Mon* 2013;13:e14679.
28. Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1109-1120.
29. Watanabe J, Hamasaki M, Kotani K. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on lipid levels: a meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:904.
30. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2017;52:1201-1210.
31. Mantovani A, Turino T, Altomari A, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. *Metabolism* 2019;96:56-65.
32. Zhou BG, Yang HJ, Xu W, Wang K, Guo P, Ai YW. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Helicobacter* 2019;24:e12576.
33. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: a new enigma? *Helicobacter* 2018;23:e12537.
34. Huang HK, Wang JH, Lei WY, Chen CL, Chang CY, Liou LS. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;47:26-31.

35. Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter* 2017;22:e12398.
36. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AA, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: meta-analyses including clinical severity. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;175:16-24.
37. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, et al. Differential effect of *Helicobacter pylori* eradication on time-trends in brady/hypokinesia and rigidity in idiopathic parkinsonism. *Helicobacter* 2010;15:279-294.
38. Chiang HL, Lin CH. Altered gut microbiome and intestinal pathology in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2019;12:67-83.
39. Ternák G, Kuti D, Kovács KJ. Dysbiosis in Parkinson's disease might be triggered by certain antibiotics. *Med Hypotheses* 2020; 137:109564.
40. Mertsalmi TH, Pekkonen E, Scheperjans F. Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in finland: a nationwide case-control study. *Mov Disord* 2020;35:431-442.
41. Fani L, Wolters FJ, Ikram MK, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of dementia: a population-based study. *Alzheimers Dement* 2018;14:1377-1382.
42. Beydoun MA, Beydoun HA, Elbejjani M, Dore GA, Zonderman AB. *Helicobacter pylori* seropositivity and its association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in large national surveys. *Alzheimers Dement* 2018;14:1148-1158.
43. Park J, Kim TJ, Song JH, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with neurodegeneration in cognitively normal men. *J Alzheimers Dis* 2021;82:1591-1599.
44. Kountouras J, Boziki M, Gavallas E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009;256:758-767.
45. Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid* 2013;23:1294-1300.
46. Hou Y, Sun W, Zhang C, et al. Meta-analysis of the correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017;8:115691-115700.
47. Levine SN. Current concepts of thyroiditis. *Arch Intern Med* 1983;143:1952-1956.
48. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M, et al. Decrease in thyroid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:650-652.
49. Choi YM, Kim TY, Kim EY, et al. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med* 2017;32:309-313.
50. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Bayraktar B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011;16:124-130.
51. Csiki Z, Gál I, Sebesi J, Szegedi G. Raynaud syndrome and eradication of *Helicobacter pylori*. *Orv Hetil* 2000;141:2827-2829.
52. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, et al. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. *Dig Dis Sci* 1998;43:1641-1645.
53. Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J* 2015;3:17-24.
54. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:2010-2015.
55. Campanati A, Gesuita R, Giannoni M, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori* infection in chronic spontaneous urticaria: a prospective analysis. *Acta Derm Venereol* 2013;93:161-164.
56. Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti *H. pylori* IgG antibody. *Allergol Int* 2014; 63:37-40.
57. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, Kütting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: results from a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:553-558.
58. Doğan Z, Özdemir P, Ekşioğlu M, Filik L. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and vitiligo: a prospective study. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:457-462.
59. Wu MC, Huang JY, Chen HH, Wei JC. Effect of early eradication therapy on systemic lupus erythematosus risk in patients with *Helicobacter pylori* infection: a nationwide population-based cohort study. *Lupus* 2020;29:751-760.
60. Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol* 2012; 22:117-120.
61. Campuzano-Maya G. Cure of alopecia areata after eradication of *Helicobacter pylori*: a new association? *World J Gastroenterol* 2011;17:3165-3170.
62. Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL, Mao M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children? A meta-analysis. *World J Pediatr* 2012;8:301-308.
63. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. World-wide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-454.
64. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 1997;277:1135-1139.
65. Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003;52:496-501.
66. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017;22:e12330.

67. 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.
68. 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.
69. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the cooperative latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179-1183.
70. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999;94:909-913.
71. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.
72. García Pérez A, Valverde de La Osa J, Giménez Samper M, Alonso García I. Resolution of an autoimmune thrombocytopenic purpura after eradicating treatment of *Helicobacter pylori*. *Sangre (Barc)* 1999;44:387-388.
73. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-1240.
74. Vanegas YAM, Vishnu P. Management of *Helicobacter pylori* in patients with immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39:279-283.
75. Ahn YS. Triple play of *H. pylori* in ITP. *Blood* 2010;115:4155-4156.
76. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-186.
77. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780-3817.
78. Akamatsu T, Nakamura N, Kawamura Y, et al. Possible relationship between *Helicobacter pylori* infection and cap polyposis of the colon. *Helicobacter* 2004;9:651-656.
79. Chang HS, Yang SK, Kim MJ, et al. Long-term outcome of cap polyposis, with special reference to the effects of steroid therapy. *Gastrointest Endosc* 2012;7:211-216.
80. Okamoto K, Watanabe T, Komeda Y, et al. Dysbiosis-associated polyposis of the colon-cap polyposis. *Front Immunol* 2018;9:918.
81. Won JH, Kim SM, Kim JW, Park JH, Kim JY. Clinical features, treatment and outcomes of colorectal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: literature reviews published in English between 1993 and 2017. *Cancer Manag Res* 2019;11:8577-8587.
82. Nomura E, Uchimi K, Abue M, et al. Regression of MALT lymphoma of the rectum after *Helicobacter pylori* eradication therapy in a patient negative for *Helicobacter pylori*. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010;107:1466-1473.
83. Wei X, Zhao HQ, Ma C, et al. The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0225247.
84. Adachi K, Notsu T, Mishihiro T, Yoshikawa H, Kinoshita Y. Influence of *Helicobacter pylori* infection on periodontitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:120-123.
85. Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2014;18:1553-1560.
86. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2013;42:89-94.
87. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn MLZQ, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter* 2018;23:e12455.
88. Yavasoglu I, Kucuk M, Cildag B, Arslan E, Gok M, Kafkas S. A novel association between polycystic ovary syndrome and *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci* 2009;338:174-177.
89. Wang T, Li X, Zhang Q, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e027356.
90. Gennari L, Merlotti D, Figura N, et al. Infection by CagA-positive *Helicobacter pylori* strains and bone fragility: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2021;36:80-89.
91. Kim TJ, Lee H, Min YW, et al. Cohort study of *Helicobacter pylori* infection and the risk of incident osteoporosis in women. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:657-663.
92. Shih HM, Hsu TY, Chen CY, et al. Analysis of patients with *Helicobacter pylori* infection and the subsequent risk of developing osteoporosis after eradication therapy: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0162645.