



# 헬리코박터 파일로리 감염과 위식도역류질환

김연지

노원을지대학교병원 내과학교실 소화기내과

## *Helicobacter pylori* and Gastroesophageal Reflux Disease

Yeon-Ji Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University, Seoul, Korea

Received November 1, 2022  
Revised November 15, 2022  
Accepted November 15, 2022

Corresponding author:

Yeon-Ji Kim

E-mail: dr.kimyj@gmail.com

https://orcid.org/0000-0001-9823-577X

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is associated with gastroduodenal diseases such as gastritis, peptic ulcer diseases, gastric adenocarcinoma, and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Furthermore, various extragastroduodenal diseases have been suggested to be related with *H. pylori* infection. Although no single factor has been considered the cause of gastroesophageal reflux disease (GERD), a negative association was found between the prevalence of *H. pylori* and GERD severity. Additionally, the role of eradication therapy of *H. pylori* in reflux esophagitis is controversial, and a significant correlation was found between successful *H. pylori* eradication rate and reflux esophagitis development. *H. pylori* infection remains an inconclusive and important issue in GERD. Thus, more experimental studies are necessary to elucidate the potential mechanisms.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Reflux esophagitis

### INTRODUCTION

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)는 위축성 위염 및 장상피 화생의 만성 위염을 유발하고, 소화성 궤양을 비롯한 변연부 B세포 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue type)의 주요한 원인 인자로 잘 알려져 있다. 또한 1994년 세계보건기구(World Health Organization)에 의해 지정된 위암을 일으키는 제1군 발암인자이다. 이와 함께 *H. pylori* 제균 치료는 소화성 궤양의 재발률을 낮추고 변연부 B세포 림프종의 관해를 유도하며 조기위암의 내시경 치료 후 위암의 재발률을 낮추는 것으로 보고되고 있다[1,2]. 또한 2014년에는 최근의 역학 연구들을 바탕으로 *H. pylori* 제균 치료를 위암 발생을 예방하기 위한 전략으로 규정하였다. 문헌에 따르면, 전세계의 거의 50% 정도가 *H. pylori*에 감

염되어 있고, 감염은 개발도상국이 선진국에 비해 높으며, 선진국에서는 점점 감염률이 감소하는 추세이다[3]. 또한 이외 *H. pylori*는 기타 여러 위장관 질환 뿐만 아니라 전신 질환 또는 혈액 질환의 발병에도 관여하는 것으로 알려져 있다[4]. 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)과 *H. pylori* 균의 연관성에 대해서 과거로부터 여러 역학, 임상 연구보고가 있었다. 특히 두 질환의 역 상관관계에 대한 의견들이 많았지만, 아직까지 명확하게 규명되지 못한 실정이다. 본고에서는 *H. pylori* 감염과 GERD 연관성에 대해 현재까지 보고된 근거를 정리하여 제시하고자 한다.



MAIN SUBJECTS

위식도역류질환(GERD)과 *H. pylori*에 대한 역학연구

GERD은 가슴 쓰림이나 산 역류(acid regurgitation)와 같은 증상이 지속적이고 반복적으로 발생하여 일상 생활에 불편을 일으키는 질환이다. GERD의 유병률은 지역에 따라 차이가 있는데, 서구의 경우 10-20% 정도의 유병률을 보고하고 있으며, 동아시아 지역의 경우 10% 미만의 유병률을 보고하고 있다[5]. 하지만 동아시아 지역에서도 GERD의 유병률은 증가하고 있으며, *H. pylori* 감염의 유병률은 감소하고 있다[6,7]. 이러한 경향이 두 질환 간의 상호 관련성에 대한 가능성을 제시하였고 관련된 여러 연구들이 보고되었다. 관찰 연구에서 *H. pylori* 감염과 GERD은 역 상관관계가 있는 것으로 알려져 있는데[8-10], 이러한 연구들을 종합한 체계적 문헌고찰에서는 오즈비(odds ratio, OR) 0.6의 역상관성을 보고하기도 하였다[11]. 국내 건강검진 목적으로 위내시경과 *H. pylori* 헬릭스검사를 시행한 5,616명을 대상으로 한 환자 대조군 연구에서 *H. pylori* 위식도역류질환과 역 상관관계를 보였으며, GERD가 중증일수록 감염률은 감소되었다[12]. 이외 다른 국내 역학연구에서도 32,279명을 대상으로 분석한 결과 *H. pylori* 헬릭스검사 양성 및 위축성 위염이 있을 경우 미란성식도염의 위험도가 감소한다고 보고하였다[13]. 뿐만 아니라 여러 역학연구들의 결과 *H. pylori* 감염 중 특히 Cytotoxin-associated gene A (CagA) 양성 균주와의 GERD의 역 상관관계를 보고하였다[9,13]. 반면 유럽에서 6만5천여명을 대상으로 대규모 연구 시행시 *H. pylori* 및 CagA 양성 균주 모두에서 통계적으로 유의미한 차이가 발견되지는 않았으며, 다만 위축성 위염이 있을 경우 GERD 증상의 감소에 영향을 줄 수 있음을 보여주었다[14].

또한 GERD 이외에 바렛 식도(Barrett's esophagus)와 식도 선암(esophageal adenocarcinoma)에서도 *H. pylori* 감염과 역 상관관계를 보인다는 결과들이 많았으나 이러한 연구들의 이질성이 높고 대상군의 차이가 커서 아직까지는 관련성에 대해서 결론을 내리기는 어렵다 [15-17].

질환 관련성에 대한 병태생리학적 가설

병태생리학적 기전은 아직 명확하지는 않으나 역학 연구 결과 및 여러 임상 결과들을 토대로 가능한 가설들이 제기되어 왔다. *H. pylori*가 과연 직접적인 영향을 상부 위장관에 미칠 수 있을 것인가, 아니면 간접적으로 하부 식도내압의 장애를 일으키는 식도 탈장의 발생이나 체중의 변화 등을 유발함으로써 증상에 관련할 것인가에 대한 것도 명확하지는 않으나, 현재까지의 결과들을 볼 때 *H. pylori* 자체가 위 식도에 구조적 변화를 일으킨다는 증거는 미미하다. 또한 *H. pylori*의 위 내 침범 및 염증화 과정에서 *H. pylori* 감염이 위 전정부 및 체부의 위축성 위염을 유발하여 위산 분비를 억제하기 때문인 것으로 추측하고 있다[18]. 최근의 발표된 Yalaki 등[19]의 연구에서 *H. pylori* 감염의 서로 다른 위 내 감염 위치가 GERD 발생과 심화에 다르게 관련됨을 보고하였다. 대조군에 비해 미란성식도염 환자에서 체부에 유의하게 적은 양의 *H. pylori* 감염을 확인하였다. 반면 전정부위염에서는 대조군과의 차이가 나타나지 않았다. 이에 대해 저자들은 체부 위염에 의한 위산 감소가 그 원인이 될 것으로 생각하였다.

특히 위산의 분비가 많은 경우 *H. pylori*가 감염되면 위 전정부에 주로 *H. pylori*이 서식하는 전정부 형태로 발전되며 이 경우는 D-세포의 파괴로 소마토스타틴 호르몬 감소 등을 가져오고 이로써 체부의 벽세포를 자극하여 위산의 분비를 증가 시킨다고 알려져 있다. 따라서 이러한 환자는 *H. pylori*의 감염이 GERD를 심화시킬 수 있는 가능성이 높으며 주로 서구에서 이러한 위염이 주가 된다고 알려져 있다. 뿐만 아니라 *H. pylori* 감염으로 위 내 질산 수치를 올려 하부위식도괄약근의 압력에 영향을 미칠 수 있다는 가설도 있으며, *H. pylori* 감염으로 펩톤 자극 위산 분비를 저해함으로써 위산의 증가를 더욱 증진시킬 수도 있다고 생각된다[20,21].

*H. pylori* 감염으로 인한 체부 위염에서는 위산 분비가 감소하는 것으로 생각되는데, 이것은 체부위염으로 인한 벽세포의 파괴로 위산분비능의 감소로 인해 발생할 것으로 보여지고 많은 연구들에서 위축성 위염의 유무와 위산 관련 질환의 발생의 관계를 보고하기도 하였다. 주로 이러한 경향은 국내와 같은 *H. pylori* 유병률이 높아 장기간의 *H. pylori* 감염 환자가 많은 지역, 특히 CagA 양성 균주가 많은 동아시아 지역에서 우세한 위염 형태이며,

임상연구 결과에서 국내 및 일본에서 시행한 결과들은 이러한 체부 위염의 임상경과를 보여준다고 생각되며, 따라서 두 질환의 역상관 관계를 보고한 아시아권의 연구들은 체부 위염의 병태학적 과정으로 설명 가능할 것으로 생각된다. 그밖에 Ghrelin과 같은 위산 분비에 자극을 주며, 체중 변화에 기여하는 호르몬의 변화도 *H. pylori* 감염 환자에서 미감염자에 비해 차이를 보였으며, *H. pylori*에서 분비되는 암모니아가 식후 산포켓의 위산을 증가시킬 수 있다는 결과를 보이는 등 다양한 가설들이 발표되었다. 그러나 정확한 메커니즘은 밝혀져 있지 않으며 GERD 질환 자체가 여러 다양한 병인들로 발생되는 만큼 앞으로 더욱 연구가 필요할 것이라 생각된다.

### H. pylori 제균 치료와 GERD

임상적으로 중요한 것은 *H. pylori* 제균 치료가 위식도 역류질환을 악화시킬 수 있는가 내지는 야기시킬 수 있는가의 문제이라고 생각된다. 초창기 국내에서도 *H. pylori*의 치료가 비교적 제한적 적응으로 이루어진 과거에는 *H. pylori* 치료의 필요성이 적은 환자에서 제균 치료를 시행함으로써 GERD라는 새로운 질환을 유발할 수 있음에 대한 우려가 일부 있었는데, 따라서 2013년의 국내 *H. pylori* 진료 지침에서는 '*H. pylori*의 제균 치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 미치지 않는다(근거수준 중간, 권고 등급 낮음)'으로 권고하였다[22]. 그러나 여러 임상 연구결과들이 제균 치료의 효과에 대한 추가적인 보고들이 있어 왔고 최근의 개정 지침에서는 상기 지침안은 제외된 상태이다.

국내 뿐 아니라 외국의 관찰 연구 등에서 *H. pylori* 제균 치료가 GERD를 악화시킨다는 명백한 증거는 없는 상태이다[23-26]. 하지만 다수의 임상연구결과 *H. pylori* 제균 치료가 GERD의 증상에 의미 있는 영향을 미치는지에 대해 일치되는 결과를 보이지 않고 있다[12,26,27]. 이는 *H. pylori*의 특정 독성 인자와 개인별 유전적인 요인 및 위산 분비의 차이 때문으로 생각된다.

#### H. pylori 제균 치료로 GERD가 발생하는가?

*H. pylori* 제균 치료가 새롭게 GERD 발생을 일으킬 수 있는가에 대한 연구는 1997년에 십이지장궤양환자를 대상으로 *H. pylori* 제균 여부에 따라 미란성식도염 유무를 비교하여 약 2배의 차이를 보인 연구에서부터 많은 연구

자들의 관심을 받기 시작하였다[28]. 반면 십이지장궤양 환자를 대상으로 시행한 또 다른 연구에서는 제균 유무에 따른 GERD 발생의 차이가 보이지 않았다[29]. 1,165명을 대상이었던 다른 연구에서도 제균 치료하는 것인 미란성식도염이나 증상 발생을 시키는데 통계적으로 유의미한 영향력이 없음을 보고하였다[30]. 국내에서도 1만여명의 건강검진 목적으로 검사한 환자를 대상으로 제균치료 효과를 평가한 연구가 보고되었는데, *H. pylori* 감염 유무에 따라 GERD 유병률이 3.3%와 6.4%로 보호효과를 보이다가, 제균 후에는 이러한 보호효과가 소실된 정도로 GERD가 발생하였다고 보고하였다[31].

일본에서도 몇몇 관련 연구들이 보고되었는데 3년간의 제균 후 추적 관찰을 시행한 결과 0.3%와 18%로 제균 치료 유무에 따른 GERD 발생의 차이가 높았으며, 특히 식도 탈장 및 위축성위염이 동반된 경우 제균 치료 후 GERD 증상이 발생할 가능성이 더 높음을 보고하였다[32]. 다른 일본의 연구에서는 연구 시작 시 2%의 GERD 유병률이 *H. pylori* 제균 치료 후 10.8%로 상승하여 약 7%의 새로운 GERD 환자들이 발생하였음을 보여주었다[33]. 최근의 조기위암으로 내시경적 점막하박리술을 시행한 환자들만을 대상으로 시행한 연구에서 다변량 분석에서 *H. pylori* 제균 여부가 5.8의 OR로 GERD 발생을 증가시킴을 보고하기도 하였다[34]. 그러나 제균 후 발생한 GERD 유병률이 장기간으로 비교 시 매우 높은 편은 아니며, 증상 또한 위산저해제로 쉽게 조절될 정도라고 생각된다[35].

이밖에 여러 연구들이 있었으며, 종합한 여러 메타분석들이 발표되었는데 초기의 연구들에서는 제균 치료가 증상 발생에 영향을 주지 않을 것으로 보고하였으나, 이후 아시아지역의 연구들이 종합되면서 최근의 분석들을 비교해볼 때, *H. pylori* 제균 후에 GERD가 유발될 가능성이 있을 것으로 생각된다[36,37]. 특히 하위분석 등의 결과에서 체부 위염이 우세한 아시아 연구들에서 이러한 경향이 있음으로 국내의 임상에서 참고가 될 수 있다[38].

#### 진단되었던 GERD가 H. pylori 제균 치료로 심화되는가?

2001년 전향적 연구로 *H. pylori* 제균 치료 유무와 *H. pylori* 미감염자를 구분하여 GERD 치료 종료 후 재발률을 비교한 연구에서, 세 군의 증상 재발에는 차이가 없음을 보고하였는데, 이후 최근의 중국에서 시행한 다기관 연구에서는 좀더 심한 미란성식도염 환자들까지도 포함

한 연구를 시행하고 마찬가지로 증상 재발 및 미란의 호전에 *H. pylori* 제균 치료가 차이를 주지 않았음을 보여 주었다[24,39].

최근의 메타분석에서도 GERD가 이미 진단된 환자에서 *H. pylori* 제균치료가 점막의 회복과 재발률에 영향을 주지 않는다고 보고하였다[11]. 증상의 재발이 주관적인 측면이 있고 GERD의 내시경적 점막 결손과 일치하지 않는다는 점, 또한 GERD 자체가 매우 재발이 흔하여 유지 치료가 요구된다는 점이 연구 결과들을 평가 시 제한사항으로 생각될 수 있다.

그럼에도 불구하고 GERD 환자에서는 초치료 이후 유지 치료 등으로 대부분 장기간의 양성자펌프억제제와 같은 위산 저해제의 사용이 요구된다. 따라서 이러한 환자들에서 *H. pylori* 제균 치료를 하는 것이 전정부위염이 체부위염으로의 진행을 저해시킬 수 있고 가스트린 등의 호르몬 상승에 대한 효과를 고려해야 함으로 최근의 국외 지침 등에서도 *H. pylori*를 검사하고 치료하는 것을 권고한 바 있다[40,41]. 따라서 GERD 증상에 대한 측면에 우려보다는 장기간의 이득을 위한 측면에서라도 *H. pylori* 제균 치료의 정당성은 확립될 수 있을 것으로 생각된다.

### CONCLUSION

*H. pylori*는 가장 흔한 세균성 감염균 중 하나로 다양한 소화기질환 및 비소화기질환을 일으키지만 여전히 인류가 극복하지 못한 감염 균이다. *H. pylori* 독성 인자의 유전적 다양성과 숙주 요인, 기타 환경인자들의 다양한 반응에 따라 질병의 발생여부와 임상 경과가 결정되는 것으로 추측된다. *H. pylori*와 GERD, 바렛 식도 및 식도 선암과의 관계는 역학적으로 역상관 관계의 결과들이 다수 보고 되었다. 그러나 *H. pylori* 감염 위치에 따라 위산은 증가하거나 감소 또는 차이를 보이지 않을 수 있기에 지역적 특성 및 개인적 특성에 따라 다양한 방향으로 임상 양상이 나타날 가능성이 높다. 대부분 서구나 일본 등에서 이루어진 연구였고 국내의 자료는 상대적으로 부족한 면이 있으므로 향후 국내 실정에 맞는 연구 및 지침이 요구될 것으로 생각된다. 또한 *H. pylori*의 제균 치료가 위암의 발생과 관련된 여러 필수 질환의 예방에 중요하며 *H. pylori* 제균 치료의 효과가 이미 진단된 GERD에서는 거의 미미할 것이며, 새롭게 발생하는 GERD에서조차 그 중증도가 높지 않을 것으로 보이기에 *H. pylori* 제균 치

료에 대한 지나친 우려는 임상적으로 적절하지 않을 것으로 보인다. GERD 치료와 *H. pylori* 제균 치료는 각 질환별 개별 접근이 임상적으로 더욱 우선시 되어야 한다고 생각되며, 향후 더욱 다양한 연구가 필요하다고 본다.

### FUNDING

None.

### CONFLICTS OF INTEREST

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

### REFERENCES

1. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-1958. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01109.x>
2. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-1095. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708423>
3. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999;284:1328-1333. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1328>
4. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1:65-69. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00883.x>
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
6. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepa-*

- tol 2001;16:969-975. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02568.x>
7. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-104>
  8. Wu JC, Sung JJ, Chan FK, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:427-432. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00714.x>
  9. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;49:330-334. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.330>
  10. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-127. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00460.x>
  11. Zhao Y, Li Y, Hu J, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Dig Dis* 2020;38:261-268. <https://doi.org/10.1159/000504086>
  12. Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in *Helicobacter pylori* endemic area: a matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:267-273. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.3.267>
  13. Ko SH, Baeg MK, Jung HS, Kim P, Choi MG. Russian Caucasians have a higher risk of erosive reflux disease compared with East Asians: a direct endoscopic comparison. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e13002. <https://doi.org/10.1111/nmo.13002>
  14. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al.; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.187>
  15. Du YL, Duan RQ, Duan LP. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol* 2021;21:459. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02036-5>
  16. Nie S, Chen T, Yang X, Huai P, Lu M. Association of *Helicobacter pylori* infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014;27:645-653. <https://doi.org/10.1111/dote.12194>
  17. Doorackers E, Lagergren J, Santoni G, Engstrand L, Brusselsaers N. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter* 2020;25:e12688. <https://doi.org/10.1111/hel.12688>
  18. Feldman M, Cryer B, Sammer D, Lee E, Spechler SJ. Influence of *H. pylori* infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999;277:G1159-G1164. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.277.6.G1159>
  19. Yalaki S, Pulat H, Ilhan A. Localization of *Helicobacter pylori* gastritis and the relation of existing histopathological features with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:27-33. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701071>
  20. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:707-715. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30219-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30219-4)
  21. Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, et al. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13844-13849. <https://doi.org/10.1073/pnas.241443798>
  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. <https://doi.org/10.1111/jgh.12607>
  23. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000;46:20-26. <https://doi.org/10.1136/gut.46.1.20>

24. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-1126. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.29332>
25. Nam SY. *Helicobacter pylori* has an inverse relationship with severity of reflux esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:209-210. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.3.209>
26. Kim N, Lee SW, Kim JI, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study. *Gut Liver* 2011;5:437-446. <https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.4.437>
27. Kim BC, Yoon YH, Jyung HS, et al. Clinical characteristics of gastroesophageal reflux diseases and association with *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:363-369.
28. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(97\)70024-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70024-6)
29. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-1742. Erratum in: *Lancet* 2001;358:1734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04894-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04894-7)
30. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2992-2997. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07116.x>
31. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2153-2162. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.251>
32. Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-735. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00758.x>
33. Sugimoto M, Murata M, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Risk of reflux-related symptoms and reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication treatment in the Japanese population. *J Clin Med* 2021;10:1434. <https://doi.org/10.3390/jcm10071434>
34. Katsurahara M, Imoto I, Umeda Y, et al. Increased reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication therapy in cases undergoing endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13:1779. <https://doi.org/10.3390/cancers13081779>
35. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Predictors and timing for the development of symptomatic gastroesophageal reflux disease after successful *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:16-21. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1975310>
36. Tan J, Wang Y, Sun X, Cui W, Ge J, Lin L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the development of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2015;349:364-371. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000429>
37. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011;16:255-265. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x>
38. Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1195-1205. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328363e2c7>
39. Xue Y, Zhou LY, Lin SR, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis therapy: a multi-center randomized control study. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:995-999. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.155049>
40. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;71:327745. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
41. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston con-

sensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:992-1002.e6. Erratum in: Clin Gastroen-

terol Hepatol 2019;17:801. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>