

Interpretation of diagnostic test

헬리코박터 파일로리 감염의 다양한 진단법

고려대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

전한조 · 최혁순

Various Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infection

Han Jo Jeon and Hyuk Soon Choi

Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a bacterium that colonizes the human stomach, leading to various gastrointestinal diseases including gastritis, peptic ulcers, and gastric cancer. There is no gold standard test that relies entirely on one method in *H. pylori* diagnosis. We must be aware of the pros and cons of various testing methods to perform an appropriate test according to the situation. Accurate diagnosis and eradication therapy are essential for disease management. Diagnostic methods include invasive techniques like tissue biopsy and rapid urease test, as well as non-invasive tests such as urea breath test, serology test, and stool antigen test. Each method has its advantages and limitations, requiring careful consideration in clinical practice. Understanding these diagnostic tools is crucial for effective *H. pylori* management and prevention of associated complications. (Korean J Med 2024;99:104-110)

Keywords: *Helicobacter pylori*; Infections; Stomach; Diagnosis

서 론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)는 사람 위장 점막에 집락화하는 나선형의 그람 음성 미세호기성 간균이다. *H. pylori*는 위장 점막에서 만성 위축성 위염, 소화성 위궤양, 장상피화생, 위암, 위 림프종 등을 유발한다. *H. pylori*는 대변 대 구강, 구강 대 구강 경로로 감염되며 사회경

제적 수준이나 위생과 밀접하게 관련된다. 대부분의 국가에서는 생활 수준 상승으로 *H. pylori* 감염 유병률이 점차 감소하고 있지만 한국을 포함한 동아시아의 *H. pylori* 유병률은 54.7%로 아프리카, 라틴 아메리카에 이어 높은 수준을 유지하고 있다[1]. 국내 *H. pylori* 치료는 프로톤펌프억제제와 2개의 항생제를 병합하는 삼제 요법이 1차 표준 치료이지만 항생제 내성으로 치료율이 70-80% 수준에 머무르고 있다[2].

Received: 2024. 2. 29

Revised: 2024. 3. 29

Accepted: 2024. 4. 1

Correspondence to Hyuk Soon Choi, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-920-6555, Fax: +82-2-953-1943, E-mail: mdkorea@gmail.com

Copyright © 2024 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

H. pylori 선별 검사를 통한 제균 치료는 위, 십이지장궤양 및 위암 예방에 매우 중요하다[3]. 그리고 이를 위해서 *H. pylori* 감염의 정확한 진단과 제균 판정이 필수적이다. *H. pylori* 감염 진단은 비침습적 방법으로 요소호기 검사, 혈청 검사, 대변항원 검사, 급속 소변 검사가 있고 침습적 방법으로 내시경을 이용한 조직 검사, 급속 요소분해효소 검사, 배양 검사 및 분자 진단 검사가 있다. 본 종설에서는 각 진단 방법이 가지는 특징을 기술하고 아울러 새롭게 등장한 검사법에 관하여 간략히 소개하고자 한다.

본 론

비침습적 방법

요소호기 검사(urea breath test)

요소호기 검사는 *H. pylori* 진단에 가장 널리 이용되는 방법이다. *H. pylori*가 분비하는 요소분해효소(urease)는 위장 내 요소를 암모니아(NH₃)와 이산화탄소(CO₂)로 분해하여 위 산도를 낮춘다. 요소호기 검사는 검사자가 복용한 ¹³C-labeled 동위원소

Table 1. Characteristics of each *Helicobacter* diagnosis method

Method	Sensitivity, %	specificity, %	Advantage	Disadvantage
Non-invasive method				
UBT	96	95	Fast and simple High sensitivity and specificity	No antibiotic resistance data Limited to post-gastrectomy patients
Serology test	85	79	Fast and simple Cheap Low false-negative	Low sensitivity and specificity Inability to distinguish active and past infection
SATs				
Immunochromatographic assay	83	94	Rapid and simple	Requiring highly sensitivity
Enzyme immunoassay	96	96	Cheap Alternatives to UBT	Influence on specimen condition Affected by constipation and colorectal polyps
Rapid urine test				
Immunochromatographic assay	82.4-100.0	66.7-100.0	Convenience of specimen collection	Low sensitivity and specificity
ELISA	86.3-99.0	91.5-100.0	Cheap	Inability to distinguish active and past infection False-positive to proteinuria
Invasive method				
Biopsy	95	99	High sensitivity and specificity Additional pathologic information	Sampling error Requiring special staining
RUT	85-95	95-100	High specificity Availability in post-gastrectomy patient	Sampling error Depending on reaction time, substrate types Need to extra visit
PCR	100	98	High sensitivity and specificity Antibiotic resistance data	Expensive Expertise of equipment
Culture	85-95	100	High specificity Antibiotic resistance data	Sampling error Easy to contamination Prolonged bacterial culture time

UBT, urea breath test; SATs, stool antigen tests; RUT, rapid urease test; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PCR, polymerase chain reaction.

에 포함된 요소가 *H. pylori*에 의해 분해되고 이후 발생한 이산화탄소가 혈액 내로 흡수되어 폐를 통해 배출되는 양을 분광계로 측정하는 방법이다.

요소호기 검사는 편리함과 동시에 민감도, 특이도 역시 95% 이상으로 정확하다(Table 1). 하지만 *H. pylori* 이외의 균이 만드는 요소분해효소로 위양성이 나올 수 있으며, 위장 내 출혈이 있거나 항생제 또는 양성자펌프억제제 복용 환자에서는 위음성으로 나올 수 있다. 따라서 양성자펌프억제제는 최소 2주 전, 항생제는 4주 전 중단이 권장된다. 제균 치료로 항생제를 복용하게 되기 때문에 효과 판정을 위한 요소호기 검사는 4주 후에 하는 것이 정확하다[4]. 조직을 채취하는 다른 침습적 검사와 비교하여 조직 표본 위치에 따른 위음성 걱정이 없다는 이점도 중요하다. 하지만 항생제 감수성 정보를 얻을 수 없으며, 구강 내 세균의 영향을 받을 수 있다.

요소호기 검사는 호기 검체의 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 비율 차이를 delta (δ , %)라고 하였을 때 ^{13}C 투여 전후의 증가량인 delta over baseline (Δ)을 계산하여 특정 cut-off값 이상을 양성으로 판정한다. 최적 cut-off값은 검사 시간 및 임상 상황에 따라 변하므로 하나의 값으로 정의하는 데 논란이 있다. 일반적인 cut-off값은 2.5% 이하로 정하고 있지만 ^{13}C 의 자연적인 변동성 및 질량분석기의 한계로 2.0-5.0%를 판정하기 어려운 grey zone이라 말하기도 한다[5]. Cut-off값은 요소 양에 영향을 받는데, 대부분 75 mg 요소를 복용하고 3.5-5.0%의 cut-off값을 선택한다[6]. 정확한 진단을 위해서는 요소 양에 따른 cut-off값 조정이 필요하다. 제균 치료는 위 내 *H. pylori*들을 이동시키고 미생물을 감소시키기 때문에 cut-off값을 동일하게 사용하면 민감도가 감소한다. 따라서 요소 양이 감소하였거나 제균 치료 후에는 cut-off값을 낮추는 것이 정확도 유지에 도움이 된다.

위절제술 환자는 담즙, 음식물 역류로 위장 내 산도가 감소하고 위산 분비 저하가 동반되어 non-*H. pylori* urease-positive 미생물의 과성장과 집락화로 위양성이 나타날 수 있다. 위절제술 환자는 urea가 충분히 도포되지 않고 위 내 미생물이 적다. 위 내 저류를 촉진시키는 citric acid 복용은 δ 값을 증가시켜 *H. pylori* 식별 능력에 도움을 주므로 위절제술 환자에서 위양성을 낮추는 데 도움이 된다[7].

혈청 검사(serology test)

혈청 검사는 채취한 혈액에서 항*H. pylori*항체(immunoglobulin G [IgG] anti-*H. pylori* antibody) 역가를 측정한다. 빠르고 안전하며 저렴한 가격, 높은 특이도가 장점으로 선별 검사로서 유용하

다. 다른 검사와 비교하였을 때 출혈성 위궤양 환자, 항생제 또는 양성자펌프억제제 복용 환자군에서 위음성이 적어 *H. pylori* 감염 첫 진단 검사로 유용하다. 혈청 검사 방법은 세균의 응집 반응, 보체 결합, 간접면역형광, 효소결합면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 등이 있지만 일반적으로 ELISA 방법을 가장 많이 사용하고 있다. ELISA는 민감도 및 특이도가 80-95%이지만 항원 종류와 지역 유병률에 따라 달라질 수 있다[8]. 다만 혈청 검사 cut-off값이 국가 간, 국가 내 차이를 보일 수 있으므로 효과가 검증된 검사 장비가 필요하다. 혈청 검사는 감염 3주가 지나면 양성으로 나타나기 시작한다. 제균 이후 IgG 항체가 사라지거나 역가가 감소할 때까지 1년 혹은 그 이상의 시간이 걸릴 수 있다. 그 결과 과거 감염자 역시 양성일 수 있기 때문에 활동성 감염자와 구분하지 못한다. 따라서 과거 감염자와 현성 감염자를 구분하지 못하는 한계점이 있다. 또한 전신 항체 형성이 양성 판정 기준치 미만으로 낮거나 다른 균주로 인한 항체와의 교차 반응으로 민감도, 특이도가 낮아질 수 있다.

대변항원 검사(stool antigen tests)

대변항원 검사는 요소호기 검사, 혈청 검사보다 나중에 등장한 검사법으로 대변에서 *H. pylori* 항원을 탐지한다. 이 방법에는 크게 2가지가 있는데 항*H. pylori* 다클론항체를 이용하는 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA)과 제균 이후 위양성으로 다클론항체를 사용한 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay, ICA)이다. EIA는 민감도와 특이도가 각각 83%, 96%이며, ICA는 각각 94%, 96%이다[9]. ICA는 가격이 저렴하며, 5분 이내로 신속한 검사가 가능하다. 하지만 프로톤펌프억제제는 민감도를 95.2%에서 88.9%로 낮추므로 검사 2주 전 중단하고, 항생제는 4주 전에 중단하는 것이 좋다. 묽거나 형태가 나쁜 대변 검체는 정확도가 낮고, 위장관 출혈 검사자에서는 민감도가 감소하므로 피하는 것이 좋다. *H. pylori*의 항원성은 다른 지역 및 국가별로 차이가 있기 때문에 각 집단에서 사용 이전에 민감도, 특이도 테스트가 필요하다. 이 밖에도 대변 검체 채취 간격, 온도(-20°C 이하) 등의 영향을 받는다. 무른 변 혹은 설사변은 검체가 적어도 100 μL 이상이어야 하며, 검사 과정에서 과도하게 희석되지 않도록 주의해야 한다[10].

급속 소변 검사(rapid urine test)

*H. pylori*의 점막 감염은 국소적으로 그리고 전신적으로 면역

반응을 유발하고, 따라서 소변에서도 면역글로불린이 검출된다. 하지만 *H. pylori* 소변 항체 형성은 혈청보다 농도가 낮으므로 검출을 위해 고도의 검사법이 요구된다. 소변 *H. pylori* 항체 검출에는 ELISA kit (URINELISA®; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan)와 immunochromatography assay (RAPIRUN®; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)의 2가지 방법이 있다. 이 중 ELISA kit의 민감도와 특이도는 각각 86.3-99.0%, 91.5-100.0%로 보고되었지만[11,12], 유럽 다기관 연구에서는 민감도, 특이도를 각각 82.4%, 83.3%로, 국내 검사에서도 77.4%, 86.7%로 낮게 보고하였다[13,14]. 이것은 *H. pylori* 항원 양과 지역에 따른 군주 차이일 것으로 해석된다. 따라서 Maastricht III consensus report에서는 민감도가 낮아 더 이상 권고하지 않았으며, 역학 연구의 보조적 도구로서 언급된 적은 있지만 더 이상 진단 방법으로는 권고되지 않고 있다. 소변 검체는 즉시 검사하거나 냉동고에 짧은 시간 동안 보관되어야 하며, 얼린 검체는 특히 낮은 정확도를 보이기 때문에 부적합하다. 또한 소변 내 IgG 항체가 높거나 단백뇨 환자에서는 위양성이 나오기 때문에 주의해야 한다. *H. pylori* 감염 후 언제까지 양성이 나타나는지 정확히 알려진 바가 없기 때문에 제균 치료 평가 방법으로는 부적절하다[15].

침습적 방법

조직 검사(biopsy)

내시경을 이용한 조직 검사는 *H. pylori* 진단의 표준 검사 중 하나이다. 조직 검사는 각각 95%, 99%의 높은 민감도와 특이도를 가진다[16]. 조직 검사는 감염 이외에도 만성 위염, 장상피화생 등의 추가적인 위장 점막의 병리 정보를 제공한다. 하지만 *H. pylori*를 확인하기 위해서는 조직에 Giemsa, Warthin-Starry와 같은 특수 염색을 해야 하며, 이 중 Giemsa 염색법이 민감도가 높아서 가장 많이 사용된다.

조직 채취는 적절한 위치에서 진행되어야 표본 채취 오류에서 벗어날 수 있다. 일반적으로 전정부, 체부에서 각각 2개씩 총 4개를 채취하는 것이 추천된다. 전정부에 주로 위축성 위염, 장상피화생이 분포하는데, 조직 검사는 이런 부위를 피할 것이 권고된다. *H. pylori* 조직 검사는 시간이 소요되고 내시경 비용이 추가되는 단점이 있지만 저렴하고 단순하며, 항생제 내성 여부를 알 수 있어서 항생제 및 프로톤펌프억제제 복용, 위장관 출혈 상황에서도 진단이 가능하다는 장점이 있다.

급속 요소분해효소 검사(rapid urease test)

급속 요소분해효소 검사는 환자의 위장 점막을 요소 기질에 넣어 진단한다. 채취한 조직에 *H. pylori*가 있다면($> 10^5$) *H. pylori*가 분비하는 요소분해효소가 요소를 암모니아로 분해하기 때문에 산도가 상승하며, 이 때의 분홍색 색조 변화로 확인한다. 급속 요소분해효소 검사는 민감도, 특이도가 각각 85-95%, 95-100%이다[8]. 정확한 진단을 위해 전정부, 체부에서 각각 1개 이상 조직 채취를 권장하며, *H. pylori* 첫 진단 검사로 권고되고 있다[4].

급속 요소분해효소 검사는 기질 특성과 *H. pylori* 양에 따라 최종 결과까지 소요되는 시간과 정확도가 변한다. 권장 시간보다 반응 시간이 짧으면 위음성으로 나올 수 있다. 상용화된 급속 요소분해효소 검사 키트는 기질 종류에 따라 건식과 습식 2가지 방식이 있다. 건식 기질에는 종이가 대표적이며 검사 결과까지 1시간으로 신속하지만 특이도가 낮다. 반면, 습식 기질에는 액체가 있으며 검사 결과까지 5분에서 1시간으로 신속하고 적은 양에도 반응할 수 있다. Clarithromycin 내성 지역에서는 동시에 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사를 진행하여 항생제 치료를 선택하는 데 도움이 된다. 또한 특이도가 높아 위절제술 이후 환자에서도 적용 가능하다[17]. 급속 요소분해효소 검사는 조직의 *H. pylori* 양과 키트의 온도에 따라 진단되기까지 시간이 상이할 수 있다. 하지만 24시간 이후 확인되는 양성은 위양성 확률이 높기 때문에 결과에 반영하지 않아야 한다. 위양성은 *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* 균들로 인하여 발생할 수 있다. 반면 위음성은 주로 H_2 receptor 차단제, 프로톤펌프억제제, 항생제, 비스무스 포함 제제 복용 또는 장상피화생 조직, 혈액이 포함된 조직, 포르말린에 오염된 조직으로 인해 발생한다. 따라서 검사 전 프로톤펌프억제제는 2주 이상, 비스무스 제제나 항생제는 4주 이상 중단해야 한다.

배양 검사(culture)

*H. pylori*는 배양 속도가 느리고 오염이 잘 되기 때문에 일차 진단 검사로는 적합하지 않다. 배양 검사는 높은 민감도(85-95%)와 특이도(100%)를 보이지만[8] *H. pylori* 항생제 감수성을 제공하고, 다제 내성 군주 진단의 중요성이 커지고 있다. 배양 검사는 일차 제균 치료에 실패한 *H. pylori* 군주의 2차 혹은 3차 치료 결정에 핵심 근거를 제공할 수 있다. 하지만 균이 위점막에 균일하게 분포하지 않으며, 만성 위축성

위염이나 장상피화생이 동반된 곳에서는 없다는 제한점이 있다. 또한 위장 출혈과 함께 양성자펌프억제제, 항생제 등은 균의 배양을 저해하므로 최소 2주, 4주의 약물 중단이 필요하다.

분자진단 검사

PCR 검사

국내에서 *H. pylori* 항생제 내성률은 높아지고 있다. *H. pylori*의 clarithromycin 항생제 내성이 그 원인으로 제균 치료 효율이 감소하고 있다. 이러한 상황을 고려하였을 때, 1차 항생제의 적절한 선택을 위해서는 clarithromycin의 지역 내성률과 제균율에 대한 고려가 필요하다. 위 조직을 이용한 PCR 검사를 통해 *UreA*, *glmM*, *UreC*, *16S rRNA*, *23S rRNA*, *HSP60*, *VacA* 유전자를 표적하여 *H. pylori* 균주를 확인하고 clarithromycin 내성 관련 특정 변이 여부 및 병원성 유전자 확인이 동시에 가능하다[18]. PCR 검사는 소량의 미생물 검출이 가능하고 처리 및 운송이 불필요하지만 가격이 비싸고, 장비 전문성에 의존하는 단점이 있다.

이 중 real time-PCR은 기존 agar dilution 방법보다 민감하고 빠르다. 또한 23S rRNA 점성 돌연변이로 발생하는 clarithromycin 내성에 관한 정보를 제공한다. 최근 등장한 이중 프라이머 올리고뉴클레오타이드 중합효소연쇄반응(dual-priming oligonucleotide PCR, DPO-PCR)은 *H. pylori*의 23s rRNA 중에서 가장 흔한 돌연변이인 A2142G와 A2143G를 탐지하는 방법으로 민감도 87.5%, 91.3%를 보고하였다[19]. DPO-PCR은 기존 PCR보다 저렴하고 신속하여 이 검사법을 기반으로 한 맞춤 치료가 기대된다.

차세대 염기서열 분석법(next-generation sequencing, NGS) 검사

NGS 검사는 최근 *H. pylori* 내성 돌연변이를 감지하기 위해 시작한 업그레이드된 염기 서열 분석 기술로, 항생제 내성 정보를 얻을 수 있다[20]. 16S rRNA sequencing을 이용한 NGS는 기존의 진단 검사에서 음성으로 나오는 *H. pylori*를 탐지하고 약제 내성까지 확인할 수 있다. 하지만 가격이 비싸고 오랜 시간이 걸리며 죽은 세포와 살아있는 세포를 구분하지 못하는 단점이 있다[21].

형광 생체 내부 합법(fluorescence in vivo hybridization, FIVH) 검사

FIVH는 *H. pylori* rRNA 서열과 상보적인 염기 서열을 갖는 핵산 기반 분자에 형광 염색체를 결합시키는 방법이다[22]. 이 방법은 형광 표지자로 발색된 위 내 *H. pylori*를 confocal 현미경을 통해 관찰 가능하지만, 신호가 약하다는 단점이 있다. 최근에는 양이온의 리포솜을 캐리어로 사용하여 locked nucleic acid 표지자를 *H. pylori* 세포에 전달하는 과정이 개선되어 유효한 진단법으로 기대된다[23].

기타

Biosensor는 *H. pylori*의 항원 *UreA*, *UreB*, *CagA*, *VacA* 또는 *HspB*를 혈청 혹은 대변에서 감지하는 장치로 민감도와 선택성이 좋고 다루기 쉬우며 검사가 빠르다. 형광 강도를 이용하여 1시간 이내로 비침습적 진단이 가능하고, 색 변환 센서로 제작하면 *H. pylori*를 민감하게 감지할 수 있다. 전기화학 biosensor는 형광 표지자 없이 더 적은 샘플만으로도 진단할 수 있어 실용적이고 저렴하다[24].

마이크로 유체 디바이스(microfluidic devices)는 미세 가공 기술을 이용하여 기판에 형성한 미소 유로(microchannel)에서 다양한 바이오 분석이나 화학 반응 등을 실행하는 디바이스를 말한다. 하나의 칩 안에서 *H. pylori* 관련 특정 핵산 추출, PCR 이용 표적 유전자 증폭, 형광 표지자를 이용하여 *H. pylori* 항생제 내성 정보 확인이 가능하다[25]. 자동화된 방법을 이용하는 마이크로 유체 디바이스는 빠르고 시간과 비용이 절감되어 point-of-care를 가능하게 한다.

결론

H. pylori 감염 진단은 하나의 정해진 표준 방법이 없다. 검사법들은 서로 상호 보완하는 특징을 갖는다. 검사자는 검사의 의미를 잘 이해하고 환자의 임상 상황에 맞는 적절한 방법을 선택해야 정확하게 진단할 수 있다. 때로는 치료 결정을 내리기 위해 한 가지 이상의 검사법이 필요할 수 있으며, 결과의 종합적인 해석이 요구된다. 치료에 실패하는 경우 항생제 감수성 검사를 통해 내성 여부를 파악하고 환자 맞춤형 치료 계획을 수립해야 한다.

요 약

*H. pylori*는 위장 점막에 집락화하여 만성 위염, 장상피화생, 위궤양, 위암 등의 질환을 유발한다. *H. pylori* 감염의 진단은 위장 조직 여부에 따라 침습적 방법과 비침습적 방법으로 나뉜다. 비침습적 방법에는 요소호기 검사가 있으며 민감도, 특이도가 높지만 내성 균주를 알 수 없는 한계가 있다. 혈청 검사는 특이도가 높아 일차 검사로 적합하지만 민감도가 낮고 현성 감염을 구분하지 못해 해석에 주의가 필요하다. 소변 및 대변 검사는 가격이 저렴하고 단순하지만 민감도가 낮고 검사의 정확도가 검체 상태에 영향을 받는다. 조직 검사는 특이도가 높고, 항생제 내성에 관한 정보를 배양 및 분자 검사를 통해 얻을 수 있지만 침습적이며 조직 채취 오류에 따른 위음성 가능성이 있다. 급속 요소분해효소 검사는 일차 검사로 적합하지만 검체 양과 기질에 따라 분석 시간 및 정확도가 달라질 수 있다. 배양 검사는 배양의 어려움 때문에 일차 검사로 적합하지 않다. PCR 검사는 *H. pylori* 내성 및 변이 유무를 확인하여 개인별 맞춤 치료를 가능하게 하지만 가격이 비싸고 고도의 전문성이 요구된다. 따라서 다양한 검사법을 잘 숙지하고 적용하는 것이 *H. pylori* 감염 진단과 치료에 가장 중요하다.

중심 단어: 헬리코박터 파일로리; 감염; 위; 진단

CONFLICTS OF INTEREST

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

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Hyuk Soon Choi designed, wrote, and reviewed the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
2. 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.
3. O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:230-240.
4. 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.
5. Gisbert JP, Olivares D, Jimenez I, Pajares JM. Long-term follow-up of 13C-urea breath test results after *Helicobacter pylori* eradication: frequency and significance of borderline delta13CO₂ values. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:275-280.
6. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
7. Kwon YH, Kim N, Lee JY, et al. The diagnostic validity of the (13)C-urea breath test in the gastrectomized patients: single tertiary center retrospective cohort study. *J Cancer Prev* 2014; 19:309-317.
8. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open* 2022;7:3-15.
9. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-1930.
10. Husson MO, Rolland C, Gottrand F, et al. Evaluation of a *Helicobacter pylori* stool antigen test for the diagnosis and follow-up of infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:787-789.
11. Miwa H, Hirose M, Kikuchi S, et al. How useful is the detection kit for antibody to *Helicobacter pylori* in urine (URINELISA) in clinical practice? *Am J Gastroenterol* 1999;94:3460-3463.
12. Kato M, Asaka M, Saito M, et al. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*: a collaborative study in nine medical institutions in Japan. *Helicobacter* 2000; 5:109-119.
13. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:927-931.
14. Lee YH, Lee SY, Kim YT, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with urine and stool. *Korean J Gastroenterol*

- 2003;42:115-120.
15. Opekun AR, Luu P, Gotschall AB, et al. Point-of-care *Helicobacter pylori* urine antibody detection in a multi-ethnic adult population in the United States. *Transl Res* 2006;148: 13-18.
16. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015;3:10.
17. Choi YI, Chung JW. *Helicobacter pylori* eradication in patients undergoing gastrectomy: diagnosis and therapy. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:204-209.
18. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015;21:11221-11235.
19. 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.
20. Nezami BG, Jani M, Alouani D, Rhoads DD, Sadri N. *Helicobacter pylori* mutations detected by next-generation sequencing in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens are associated with treatment failure. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01834-18.
21. Szymczak A, Ferenc S, Majewska J, et al. Application of 16S rRNA gene sequencing in *Helicobacter pylori* detection. *PeerJ* 2020;8:e9099.
22. Fontenete S, Guimarães N, Leite M, Figueiredo C, Wengel J, Azevedo NF. Hybridization-based detection of *Helicobacter pylori* at human body temperature using advanced locked nucleic acid (LNA) probes. *PLoS One* 2013;8:e81230.
23. Santos RS, Dakwar GR, Zagato E, et al. Intracellular delivery of oligonucleotides in *Helicobacter pylori* by fusogenic liposomes in the presence of gastric mucus. *Biomaterials* 2017; 138:1-12.
24. Nosrati R, Golichenari B, Nezami A, et al. *Helicobacter pylori* point-of-care diagnosis: nano-scale biosensors and microfluidic systems. *Trends Analyt Chem* 2017;97:428-444.
25. Chao CY, Wang CH, Che YJ, Kao CY, Wu JJ, Lee GB. An integrated microfluidic system for diagnosis of the resistance of *Helicobacter pylori* to quinolone-based antibiotics. *Biosens Bioelectron* 2016;78:281-289.