



헬리코박터 파일로리 제균 치료와 연관된 설사

조훈길^{1,2}, 김용성^{1,3}원광대학교 의과대학 소화기질환연구소¹, 원광대학교 의과대학 소화기내과학교실², 좋은숨김휘정내과³

Helicobacter pylori Eradication Therapy-associated Diarrhea

Hoon Gil Jo^{1,2}, Yong Sung Kim^{1,3}Digestive Disease Research Institute, School of Medicine, Wonkwang University¹, Department of Gastroenterology, School of Medicine, Wonkwang University², Iksan, Good Breath Clinic³, Gunpo, Korea

Eradication of *Helicobacter pylori* has contributed to the treatment of peptic ulcers and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Moreover, it has possibly decreased the prevalence of gastric cancer. However, eradication therapy is associated with various adverse effects, of which diarrhea is the most common. The incidence of diarrhea after eradication treatment varies from 8% to 48%. In particular, the incidence is higher in patients who receive first-line standard triple therapy compared with those who receive second-line therapy. Both antibiotics and proton pump inhibitors, components of eradication therapy, have short-term and long-term impacts on gut microbiota. The alterations of gut microbiota may not recover until 1 year after eradication therapy. Most cases of diarrhea that occur after eradication therapy are antibiotic-associated diarrhea caused by the destruction of the normal gut microbiota. In some cases, *Clostridioides difficile*-associated diarrhea occurs after eradication therapy. If bloody diarrhea occurs after eradication therapy and the *Clostridioides difficile* toxin is not detected, antibiotic-associated hemorrhagic colitis associated with *Klebsiella oxytoca* infection should be suspected. It is crucial to explain the possibility of diarrhea before initiating eradication therapy to increase compliance. Furthermore, probiotics may be administered to reduce diarrhea. If severe diarrhea or symptoms other than the usual antibiotic-associated diarrhea occur during or after eradication therapy, antibiotics should be discontinued. In addition, appropriate tests to determine the cause of diarrhea should be performed. This review summarizes the alteration of the gut microbiota, the causes of diarrhea after *Helicobacter pylori* eradication therapy, and its management. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2021;21:203-214**)

Key Words: *Clostridioides difficile*; Diarrhea; Gastrointestinal microbiome; *Helicobacter pylori*; *Klebsiella oxytoca*

서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 전 세계적으로 50% 이상이 감염되어 있는 흔한 감염성 질환 중의 하나이다.¹ 최근 국내 다기관 연구에서도 우리나라의 유병률은 51%로 여전히 높은 감염률을 보이고 있으나 과거에 비해서는 감소하고 있는 양상을 보이고 있다.² 헬리코박터 파일로리에 의한 감염은 만성 활동성 위염, 소화성 궤양부터 림프종, 위암 등과 같은 악성 종양에 이르기까지 다양한 소화기질환을 유발할 수 있다.³⁻⁵ 따라서 적절한 치료 대상군을 선정하여 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 항생제를 이용하여 제균 치료하는 것이 권고되고 있다.⁶⁻⁸ 그러나 헬리코박터 제균 치료시 항생제 내성으로 인한 제균율 감소

와 함께 제균요법과 연관된 부작용이 문제가 되고 있다.^{9,10} 삼제 혹은 사제 제균요법 후 설사, 복부 팽만, 방귀, 미각 이상, 오심, 구토, 피부발진, 두통, 복통, 구내염 등의 부작용이 발생할 수 있는데 이 중 가장 흔한 것은 설사이다.^{11,12} 보고에 따라 헬리코박터 제균 치료 후 설사의 발생률은 8~48%까지 다양하다.^{11,13,14} 국내의 한 연구에서 rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin 7일요법으로 제균 치료를 하고 배변 횟수가 하루 4회 이상, 또는 하루 250 g 이상의 묽은 변이 나오는 경우를 설사로 정의하였을 때 헬리코박터 제균 치료 1주째 약 41.28%의 높은 빈도로 설사가 발생하였다.¹² 설사가 발생하는 기전은 항생제 사용으로 정상적인 장내 세균총이 감소해 균형이 파괴되는 것과 *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) 과 같은 병원균이 감염되어 대장염이 발생하는 것으로 나눌 수 있다. 제균 약제와 연관된 부작용은 환자의 순응도를 떨어뜨려 제균율을 낮추는 주요 원인이기 때문에 최선의 치료 결과를 얻기 위해서는 약제와 연관된 부작용을 감소시키고 잘 대처하는 것이 중요하다. 본고에서는 헬리코박터 제균 치료 후 발생하는 장내 세균총의 변화와 설사의 원인 그리고 이에 대한 대처 방법을 고찰해

Received: July 30, 2021 Revised: August 1, 2021 Accepted: August 3, 2021

Corresponding author: Yong Sung Kim
Digestive Disease Research Institute, School of Medicine, Wonkwang University, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea
Tel: +82-63-850-6738, Fax: +82-63-850-6799, E-mail: wms89@hanmail.net

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.

보고자 한다.

본 론

1. 헬리코박터 제균 치료와 장내 세균총의 변화

헬리코박터 제균 치료를 위해서는 PPI와 함께 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole 및 tetracycline 같은 다양한 항생제가 병합 사용되는데, 항생제는 헬리코박터뿐만 아니라 장내 세균총에도 영향을 미친다. 장내 세균총의 변화는 투여된 항생제의 항균 범위와 배설 특성, 투여 용량 및 기간에 따라 다를 수 있다. 최근 10년 내에 차세대 염기분석 방법을 이용해 헬리코박터 제균 치료가 장내 미생물총에 어떤 영향을 주는지 알아본 연구들이 아시아와 유럽에서 보고되었다(Table 1).¹⁵⁻³⁰ 대부분의 연구에서 제균 치료 직후에는 장내 세균의 다양성이 감소되었다가 수개월 안에 다시 회복되는 것을 일관되게 보고하였다. 장내 세균총의 조성이 어떻게 변하는지에 대해서는 연구마다 결과가 조금씩 다르기는 하지만 일반적으로 Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria 문(phylum)이 감소하고 Proteobacteria 문이 증가하였으며, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* 속(genus)의 감소를 포함한 다양한 하위 분류의 미생물총 조성 변화가 보고되었다. 이런 장내 세균총 조성의 변화는 시간이 지나면서 회복되었지만 일부 균총의 변화는 제균 치료 후 1년이 지난 뒤에도 회복되지 못하였다.^{18,21,26,27} 현재까지의 연구 결과를 통해서 헬리코박터 제균 치료 후에는 다른 항생제 치료와 마찬가지로 일시적인 장내 미생물 불균형(dysbiosis)에 빠질 수 있고, 장내 세균총의 변화가 너무 심해 회복되지 못한 경우 장기적으로 장내 미생물 불균형이 지속되면서 다양한 위장관 증상을 나타낼 수 있다고 추정할 수 있다.

항생제 외에 제균 치료에 포함되는 PPI도 상부와 하부위장관 세균총 변화의 원인이 될 수 있다. 인과관계에 대한 증거가 강력하지는 않지만 PPI에 의해 상부위장관 세균총의 이상이 발생하는 경우 폐렴 위험성이 증가하는데, 주로 30일 이내의 단기 사용과 연관된다.³¹ PPI가 하부위장관 세균총에 미치는 영향에 대한 19개 연구의 체계적 문헌고찰에서 PPI는 Bacillales, Lactobacillales, Actinomycetales 목(order), Pasteurellaceae, Enterobacteriaceae 과(family), *Veillonella* 속을 증가시켰다. 또 Mollicutes 강(class)과 Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae 과를 감소시켰다.³² 특히 PPI를 사용하는 경우 산에 불안정한 균이 증가하면서 감염의 위험성이 증가하는데 *Salmonella*나 *Campylobacter* spp.와 같은 위장관 감염이 약 3배 그리고 *C. difficile* 감염의 위험성이 1.5~2배 증가할 수 있다. *C. difficile* 감염의 경우 PPI 장기사용과 더 연관되며^{31,33} PPI와 항생제를 동시에 투여하는 경우 감염의 위험성은 더 증가한다.³³

2. 헬리코박터 제균 치료와 항생제연관 설사(antibiotic-associated diarrhea, AAD)

항생제 치료 후에 발생하는 설사는 대장염이 동반되지 않은 AAD와 대장염이 동반되는 감염성 설사로 나눌 수 있다. AAD는 항생제를 투여한 후 특별한 이유 없이 설사가 발생하는 것으로 정상 장내 세균총의 파괴가 원인이다. 정상 장내 세균총은 대장 내에서 탄수화물을 발효시켜 단쇄지방산을 생성하는 역할을 한다. 항생제를 투여하면 2~8일 후 정상 세균총이 파괴되면서 탄수화물의 발효에 이상이 생겨 단쇄지방산 생성이 감소하기 때문에 장관내 삼투압과 산도가 변해 설사가 유발된다.³⁴ 모든 항생제가 항생제 연관 설사를 유발할 수 있지만 특히 cephalosporins, extended-coverage penicillins, clindamycin, fluoroquinolones 같이 혐기성균을 대상으로 하는 광범위 항생제 사용시 더 흔히 발생한다.³⁵ 항생제연관 설사의 기전은 대부분 정상 장내 세균총이 파괴되는 것이지만 일부 항생효과와 관계 없이 약제 특성으로 설사를 일으키는 경우도 있다.³⁶ Erythromycin과 같은 macrolide 항생제는 motilin 유사체 효과를 나타내면서 위장관 평활근 수축을 증가시키고 위배출을 증가시킨다.³⁷ 헬리코박터 1차 제균에 사용되는 clarithromycin 역시 macrolide계통 항생제로 motilin 효과를 나타내는 구조적 특성이 비슷하지만 erythromycin보다는 위장관운동성에 대한 영향이 약하다.³⁷ Amoxicillin-clavulanate는 소장운동성을 증가시켜 설사를 일으킬 수 있는데 amoxicillin은 설사 발생이 상대적으로 낮기 때문에 이 효과는 clavulanate 때문으로 생각된다.^{38,39} 또 *in vitro* 실험에서 bacitracin, neomycin, penicillin V가 장내 신경총에 영향을 주어 대장의 추진성 수축을 증가시킨다는 보고도 있다.⁴⁰

3. 헬리코박터 제균 치료와 *C. difficile*연관 설사(*C. difficile*-associated diarrhea, CDAD)

항생제연관 설사 중 일부는 실제 병원균의 감염이 원인이다. AAD 중 감염 원인을 연구한 영국의 전향적 연구에서는 입원 후 하루 3회 이상의 설사가 발생하거나 임상적으로 AAD가 의심된 입원 환자 4,659명의 설사 샘플로 독소 검사와 배양을 동시에 시행하였을 때 *C. difficile*, *C. perfringens*, *S. aureus*가 각각 12.7%, 3.3%, 0.2%였다.⁴¹

*C. difficile*은 그람양성, 혐기성 및 포자형성균으로 주로 분변-구강 경로를 통해 감염되어 장내에 집락이 형성이 되었다가 항생제 투여로 정상 세균총이 파괴되면 *C. difficile* 수가 증가한다. 이때 독소 A에 대한 immunoglobulin G (IgG)가 충분히 생산되는 경우 증상이 없는 보균자 상태가 되지만, IgG 생산이

Table 1. The Alteration of Gut Microbiota after *Helicobacter pylori* Eradication Treatment

Study	Subjects number	Age (years)	Eradication regimen	Eradication duration	Timing of fecal sampling after eradication	Method	Change of gut microbiota after eradication compared with baseline	
Myllyluoma et al. ¹⁵ (2007)	20	58.3	LaAC	7 days	IA	FISH	↓ Total cell counts ↓ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus/Enterococcus</i> ↓ <i>Bacteroides fragilis-Bacteroides distasonis</i> , <i>Clostridium histolyticum</i> , <i>Eubacterium rec-tale-Clostridium coccoides</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
						Culture	↓ Total anaerobes & aerobes ↓ Enterobacteriaceae ↑ Yeasts	
						3 weeks after	FISH	↓ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus/Enterococcus</i> ↓ <i>Bacteroides fragilis-Bacteroides distasonis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
						9 weeks after	FISH	↓ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus/Enterococcus</i> ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
						Culture	No significant difference in taxonomy	
Jakobsson et al. ¹⁶ (2010)	3	NA	OCM	7 days	IA	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Actinobacteria	
Oh et al. ¹⁷ (2016)	10	49.3±3.6	LaAC	14 days	IA	16s rRNA	↓ Firmicutes ↑ Proteobacteria	
Yap et al. ¹⁸ (2016)	17	25.0	PaAC	7 days	6 months after	16s rRNA	↓ TM7 ↑ <i>Anaerofustis</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i>	
					12 months after		↓ Bacteroidetes ↑ <i>Dialister</i> , <i>Helicobacter</i> ↓ <i>Agrobacterium</i>	
					18 months after		↑ TM7 ↑ <i>Helicobacter</i>	
Khusnutdinova et al. ¹⁹ (2016)	74	NA	PACB+lac-tulose	14 days	IA	Shotgun sequencing	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i>	
Yanagi et al. ²⁰ (2017)	20	63.8±13.2	LaAC	7 days	IA	16s rRNA	↑ Bacteroidetes, Archaea ↓ Actinobacteria, Proteobacteria	
					3 months after		↑ Bacteroidetes ↓ Actinobacteria ↓ Firmicutes:Bacteroidetes ratio ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
Hsu et al. ²¹ (2018)	11	48.8±12.5	PaTMB	14 days	IA	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Bacteroidetes, Actinobacteria, Verrucomicrobia ↑ Proteobacteria, Cyanobacteria ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Butyrivimonas</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Wautersiella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Dialister</i> ↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Pleisiomonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Vagococcus</i> , <i>Camobacterium</i> , <i>Macroccoccus</i>	
					6 weeks after		↓ Alpha diversity No significant difference in taxonomy	
					46 weeks after		No significant difference in taxonomy	

Table 1. Continued

Study	Subjects number	Age (years)	Eradication regimen	Eradication duration	Timing of fecal sampling after eradication	Method	Change of gut microbiota after eradication compared with baseline	
Chen et al. ²² (2018)	32	43.2±12.5	PaAFB	14 days	IA	16s rRNA	↓ Alpha diversity (up to 6 weeks) ↓ Firmicutes, Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Lentisphaerae ↓ Lachnospiraceae, Ruminococcaceae ↑ Enterobacteriaceae, Leuconostocaceae ↓ Rikenellaceae, Christensenellaceae, Peptococcaceae, Clostridiales Family XI, Victivallaceae ↑ Proteobacteria, Cyanobacteria ↑ Firmicutes:Bacteroidetes ratio	
					7 weeks after			No significant difference at phyla level ↑ Enterobacteriaceae, Leuconostocaceae ↓ Rikenellaceae, Christensenellaceae, Peptococcaceae, Clostridiales Family XI, Victivallaceae
Gotoda et al. ²⁵ (2018)	8	14.2±0.4	VAC	7 days	1 week after	16s rRNA	↓ Richness, Evenness ↑ Bacteroidetes (tendency) ↓ Actinobacteria ↓ Bifidobacteriales	
He et al. ²⁴ (2019)	10	24.1±2.4	EAFB	14 days	8 weeks after	16s rRNA	No significant difference in taxonomy	
					4 weeks after		↓ Alpha diversity	
					24 weeks after		↓ Alpha diversity ↑ Firmicutes ↓ Bacteroidetes, Proteobacteria ↑ <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Blautia</i> ↓ <i>Alistipes</i>	
Cornejo-Paraja et al. ²⁵ (2019)	40	47.0±2.0	OAC	10 days	2 months after	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Actinobacteria, Tenericutes	
Hsu et al. ²⁶ (2019)	12	53.5±14.5	PaA → CM	14 days → 7 days	IA	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Firmicutes, Actinobacteria ↑ Proteobacteria ↓ <i>Clostridium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Collinsella</i> ↑ <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Trabulsiella</i>	
					6 weeks after			↓ <i>Staphylococcus</i>
					46 weeks after			↓ <i>Brochothrix</i> , <i>Lysinibacillus</i> , <i>Solibacillus</i> , <i>Enhydrobacter</i> , <i>Psychrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>
Liou et al. ²⁷ (2019)	408	53.4±12.6	LaAC	14 days	IA	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Fusobacteria	
					6 weeks after			No significant difference in taxonomy
	410	52.8±11.4	LaACM	10 days	1 year after	IA	No significant difference in taxonomy ↓ Alpha diversity ↓ Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria ↑ Proteobacteria	
					6 weeks after			↓ Alpha diversity
	396	53.1±11.5	LaTMB	10 days	1 year after	IA	↓ Alpha diversity ↓ Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria ↑ Proteobacteria	
					6 weeks after			↓ Alpha diversity
				1 year after		↓ Alpha diversity		

Table 1. Continued

Study	Subjects number	Age (years)	Eradication regimen	Eradication duration	Timing of fecal sampling after eradication	Method	Change of gut microbiota after eradication compared with baseline
Martín-Núñez et al. ²⁸ (2019)	40	47.0±12.8	OAC	10 days	2 months after	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Actinobacteria ↓ Bifidobacteriaceae, <i>Bifidobacterium</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , Streptococcaceae, <i>Streptococcus</i>
Olekhovich et al. ²⁹ (2019)	40	47.7±13.1	OACB	14 days	IA	Shotgun sequencing	↓ Alpha diversity ↓ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ↑ <i>Enterococcus faecium</i>
Kakiuchi et al. ³⁰ (2021)	16	15.6	VAC	7 days	IA	16s rRNA	↓ Alpha diversity ↓ Actinobacteria ↓ Coriobacteriia ↓ Coriobacteriaceae
					8~12 weeks after		↓ Coriobacteriia

La, lansoprazole; A, amoxicillin; C, clarithromycin; FISH, fluorescence *in situ* hybridisation; NA, non-available; O, omeprazole; M, metronidazole; IA, immediately after; 16s rRNA, 16s rRNA amplicon sequencing; Pa, pantoprazole; P, proton pump inhibitor; B, bismuth subsalicylate; T, tetracycline; F, flurazolidone; V, vonoprazan fumarate; E, esomeprazole.

충분하지 못한 경우 증상이 나타나는 *C. difficile* 감염 환자가 된다.⁴² 모든 항생제가 *C. difficile* 감염을 유발할 수 있지만 특히 2, 3세대 cephalosporin, clindamycin, fluoroquinolone이 고위험 항생제이고 amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, macrolide 등이 중위험 항생제로 알려져 있다.⁴³

항생제 치료가 CDAD 발생의 위험인자이므로 헬리코박터 제균 치료와 CDAD 발생에 연관성이 있을 것으로 생각되어 왔다. 1994년 Awad 등⁴⁴이 헬리코박터 제균 치료 후에 위막성 대장염의 발생을 보고한 이래, 국내를 포함하여 다수의 개별 증례가 보고되어 왔다(Table 2).⁴⁴⁻⁵⁵ 하지만 헬리코박터 제균 치료가 CDAD 발생을 증가시키는지에 대한 직접적인 증거는 부족한데 이는 대규모 전향적 또는 후향적 연구가 이루어지지 않았기 때문이다.

최근 미국의 보훈병원 의무기록을 이용하여 헬리코박터 제균 치료 및 CDAD와의 연관성을 조사한 대규모 후향적 코호트 연구가 발표되었다.⁵⁶ 이 연구에 따르면 1994년 1월부터 2018년 12월까지 헬리코박터 감염이 확인된 38,535명 중 28,818명에서 제균 치료가 시행되었고, 이 중에서 188명의 CDAD 환자가 발생하여 실제 제균 치료 후 발생률은 약 0.7%였다. 제균 치료를 시행하지 않았던 977명에서는 96명의 CDAD (9.8%)가 발생하여 오히려 제균 치료군보다 더 높았다. 다변량 회귀분석에서 최근 12주 및 4주 내의 입원 기왕력과 이전의 CDAD 기왕력이 제균 치료 후 CDAD 발생의 중요한 위험인자였지만 제균 치료 여부 자체는 CDAD 발생과 연관이 없었다. 또 장기적으로 PPI를 사용하는 것과 제균 치료에 사용된 PPI의 용량이나 종류도 CDAD의 발생과 연관이 없었다. 이 연구는 의무기록 조사라

는 특성상 이전의 장기적인 PPI의 사용이나 제산제와 같은 과거력 확인이 불가능하다는 것이 제한점이었다. 흥미롭게도 CDAD가 발생한 환자군은 발생하지 않은 환자군에 비해 오히려 amoxicillin/clarithromycin을 덜 처방받았다. 이는 의사들이 제균 요법을 결정할 때 CDAD 발생 위험인자를 가진 환자들에게 amoxicillin/clarithromycin 대신 metronidazole을 선택한 것으로 추정된다. 그러나 대규모 연구에도 불구하고 후향적 연구라는 한계로 제균 치료가 CDAD의 발생에 영향이 전혀 없다고 하기는 어렵다. 또한 제균 치료를 시행한 환자에서 0.7%의 CDAD 발생률은 임상적으로 무시할 정도는 아니며, 실제 전향적 연구에서는 그 발생 빈도가 늘어날 수 있다. 그러므로 헬리코박터 제균 치료와 CDAD 간에 연관성이 없다는 이 연구에도 불구하고 임상에서는 과거 CDAD 병력이나 최근 입원력과 같은 위험인자가 있는 경우 제균 치료 후 CDAD 발생 가능성을 미리 생각해야 하고 제균 치료를 미루는 것도 고려해야 한다.

4. 헬리코박터 제균 치료와 항생제연관 출혈성 장염(antibiotic-associated hemorrhagic colitis, AAHC)

헬리코박터 제균 치료 후 감염성 설사의 또다른 원인은 *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*)와 연관되는 AAHC이다. AAHC는 항생제 사용 후 장점막의 부종과 출혈이 특징적으로 발생하는 대장염으로 *C. difficile*이 검출되지 않는 독특한 형태의 항생제관련 대장염이다.⁵⁷ Toffler 등⁵⁸에 의해 처음으로 보고된 이러한 형태의 대장염은 주로 페니실린의 사용과 관련이 있으며, 발생기전은 명확

Table 2. Previously Reported Cases of *Clostridioides difficile*-associated Diarrhea after *Helicobacter pylori* Eradication Treatment

Study	Sex/age (years)	Eradication regimen	Symptom	Onset of symptom	Diagnosis (CD toxin/pseudomembrane)	Treatment
Awad et al. ⁴⁴ (1994)	F/61	AM	NA	NA	+/+	Vancomycin
Teare et al. ⁴⁵ (1995)	F/77, F/78	OC	Diarrhea	NA	+/NA	Metronidazole Vancomycin
Archimandritis et al. ⁴⁶ (1998)	M/54	OCM	Diarrhea Tenesmus	5 days after starting HPE	+/NA	Metronidazole
Nawaz et al. ⁴⁷ (1998)	F/67	H2AMB	Abdominal pain Diarrhea Blood and mucus on rectal exam	7 days after completing HPE	+/NA	Metronidazole
Harsch et al. ⁴⁸ (2001)	F/86	OCM	Abdominal pain Watery diarrhea	A few days after starting HPE	+/+	Vancomycin
Lau et al. ⁴⁹ (2001)	M/73	LaAC	Anemia	6 weeks after completing HPE	+/+	Vancomycin
Rai et al. ⁵⁰ (2002)	M/43	LaCM	Abdominal pain Bilous vomiting Constipation	5 days after starting HPE	NA/-	Surgery
Yoo et al. ⁵¹ (2005)	M/56	RaAC	Watery diarrhea	5 days after starting HPE	+/-	Metronidazole
Kubo et al. ⁵² (2006)	F/69	LaAC	Watery diarrhea	20 days after completing HPE	+/+	Vancomycin
Trifan et al. ⁵³ (2013)	F/70, F/71	PaAC	Abdominal pain Watery diarrhea	3 weeks and 5 days after completing HPE	+/+	Vancomycin
Sato et al. ⁵⁴ (2014)	M/65	RaAC	Fever Watery diarrhea	14 days after completing HPE	NA/+	Vancomycin
Nei et al. ⁵⁵ (2020)	M/74	VAS ^a	Watery diarrhea Generalized malaise	11 days after starting HPE	+/NA	Metronidazole Vancomycin Colectomy

CD, *Clostridioides difficile*; F, female; A, amoxicillin; M, metronidazole; NA, non-available; O, omeprazole; C, clarithromycin; M, male; HPE, *Helicobacter pylori* eradication therapy; H2, histamine-2 receptor antagonist; B, bismuth subsalicylate; La, lansoprazole; Ra, rabeprazole; Pa, pantoprazole; V, vonoprazan fumarate; S, sitafloxacin.

^a3rd line therapy.

히 알려져 있지 않으나 알레르기 반응, 점막 허혈, 항생제 유발 *K. oxytoca* 과다증식에 의한 독소 생산 등이 장염의 원인으로 추정된다.⁵⁷⁻⁶¹ 국내에서는 헬리코박터 제균을 위해 1차 표준 3제요법 투여 후 5일째 복통 및 혈성 설사가 발생한 1예와⁶² 3제요법 시작 후 5일째 설사가 발생하고 투여 종료 28일 뒤부터는 혈변이 발생한 1예가⁶³ 보고되었다. 일본의 경우 여러 증례가 보고되었고 1차 제균요법 후 0.35~0.6%, 2차 제균요법 후 0.96%로 AAHC가 발생하는 것으로 알려져 있다.⁶⁴ 일본은 1차와 2차 제균요법 모두 amoxicillin이 포함되는데 헬리코박터 제균 치료 후 발생한 AAHC 개별 증례에서는 대부분 2차 제균 치료 투여 시작 10일 이내에 복통과 혈변이 발생하였다(Table 3).^{64,67-69} 이는 처음 amoxicillin 투여시 AAHC가 발생하지 않았더라도 재투여 시에 발생할 가능성이 있음을 시사한다. 국내의 경우 제균 치료 이외의 환자에서도 AAHC에 대한 보고는 많지 않는데, 슬관절 감염과 급성 장염에

서 ciprofloxacin 투여 후 발생한 2예가 보고되었지만 모두 1종류 이상 항생제가 투여된 환자들이었다.⁷⁰ 또 소아에서 amoxicillin-clavulanate 및 amoxicillin 투여로 발생한 예가 각각 보고되었다.⁷¹ 그러므로 quinolone이 투여되는 헬리코박터 제균요법 후에도 혈변이 발생하는 경우 AAHC를 의심할 필요가 있다. AAHC의 주된 증상은 항생제 사용 1주일 이내 발생하는 혈성 설사, 복통인데 대부분의 증례에서 전신적인 증상은 드물어 발열이나 염증관련 증상이 없는 것이 특징이다.^{62,67,69,72} *C. difficile*에 의해 유발된 대장염은 S결장경 검사로 진단하기에 충분하다. 이에 반해 AAHC는 주로 직장은 침범하지 않으며 주로 상행결장 혹은 횡행결장에서 점막의 부종, 출혈, 미란 또는 중주 궤양 등의 소견을 보일 수 있으므로 S결장경 검사만 시행하는 경우 진단을 놓칠 수 있어 대장내시경 검사가 필요하다. 그러나 혈성 설사를 보이는 경우 대장내시경을 시행하기에 어려운 경우가 있으므로 1차 제균 치료

Table 3. Previously Reported Cases of Antibiotic-associated Hemorrhagic Colitis after *Helicobacter pylori* Eradication Treatment

Study	Sex/age (years)	Eradication regimen	Symptom	Onset of symptom	Diagnosis (CT; CF; CD toxin or culture/ <i>K. oxytoca</i> culture)	Treatment
Miller et al. ⁶⁵ (1998)	F/49	H2AM	Abdominal pain Bloody diarrhea	3 days after starting HPE	NA; hemorrhagic ulcerative, inflammatory mucosa, mid AC~SF; (-)/NA	Discontinue antibiotic Bowel rest Parenteral analgesia
Kim et al. ⁶² (2003)	M/31	OAC	Abdominal pain Bloody diarrhea	5 days after starting HPE	Colonic wall edema with contrast enhancement, AC~TC; hemorrhagic edematous mucosa with irregular superficial ulcer; (-)/(-)	Discontinue antibiotics
Lee et al. ⁶⁵ (2011)	M/55	PAC	Diarrhea Hematochezia	5 days after starting HPE 28 days after completing HPE	NA; diffuse mucosal hemorrhage, TC; NA/NA	Bowel rest Probiotics
Abe et al. ⁶⁶ (2014)	F/67	LaAC	Abdominal pain Hematochezia	3 days after starting HPE	Colonic wall thickening, AC; deep longitudinal ulcer with dark purple color change; (-)/(+)	Discontinue antibiotics Bowel rest
Ikegami et al. ⁶⁷ (2015)	F/58	RaAM ^a	Abdominal pain Bloody diarrhea	8 days after starting HPE	NA; hemorrhagic edematous mucosa, AC; (-)/(-)	Bowel rest Probiotics
Ikegami et al. ⁶⁷ (2015)	M/54	RaAM ^a	Abdominal pain Bloody diarrhea	7 days after starting HPE	Colonic wall thickening, AC~sigmoid; NA; (-)/(-)	Bowel rest Probiotics
Ikegami et al. ⁶⁷ (2015)	F/59	RaAM ^a	Abdominal pain Bloody diarrhea	9 days after starting HPE	Colonic wall thickening, AC~TC; NA; (-)/(-)	Bowel rest Probiotics
Tanaka et al. ⁶⁸ (2017)	F/65	VAM ^a	Abdominal pain Hematochezia	1 day after completing HPE	NA; hemorrhagic edematous mucosa, TC; (-)/(+)	Bowel rest Oral prednisolone 5 mg
Hamada et al. ⁶⁴ (2020)	M/53	VAM ^a	Abdominal pain Hematochezia	3 days after completing HPE	Colonic wall thickening, AC; hemorrhagic edematous mucosa, AC; (-)/(-)	Bowel rest
Kajihara et al. ⁶⁹ (2020)	M/55	RaAM ^a	Abdominal pain Bloody diarrhea	5 days after starting HPE	Colonic wall thickening, TC~SF; hemorrhagic edematous mucosa, TC~SF; NA/(+)	Discontinue antibiotics

CT, computed tomography; CF, colonoscopy; CD, *Clostridioides difficile*; *K. oxytoca*, *Klebsiella oxytoca*; F, female; H2, histamine-2 receptor antagonist; A, amoxicillin; M, metronidazole; HPE, *Helicobacter pylori* eradication therapy; NA, non-available; AC, ascending colon; SF, splenic flexure; M, male; O, omeprazole; C, clarithromycin; TC, transverse colon; P, proton pump inhibitor; La, lansoprazole; Ra, rabeprazole; V, vonoprazan fumarate.

^a2nd line therapy.

후 복통과 혈성 설사를 보이는 환자에서 복부 CT, *C. difficile* 독소 검사 그리고 *K. oxytoca* 배양 검사 등을 종합적으로 고려해 AAHC를 진단할 수 있다.⁵⁹ AACH의 모든 예에서 *K. oxytoca*가 검출되는 것은 아니므로 임상적 상황이 진단에 중요하다. 치료는 유발요인인 항생제를 중단하고 수액요법 등 보존적 치료로 충분한데 전형적으로 항생제 사용을 중단하면 3일 이내에 증상이 소실된다.⁷²

5. 헬리코박터 재균 치료시 발생하는 설사에 대한 대처

재균 억제 복용 순응도는 헬리코박터 재균율에 미치는 요인

중 하나이고 낮은 복용 순응도는 약제와 연관된 부작용 때문이다. 특히 설사는 발생한 환자의 약 50%에서 약제 복용을 중단할 만큼 약제 복용 순응도를 떨어뜨리는 주요 인자이다.⁷³ 환자들이 약 복용의 중요성을 잘 인지하고 있다면 가벼운 부작용을 좀 더 잘 견딜 수 있기 때문에 이에 대해 치료 전 설명을 잘 하는 것이 매우 중요하다. 즉 권장되는 기간 동안 약을 잘 복용하는 것이 재균 성공에 중요하다는 것과 약제 복용 기간 동안 설사 증상이 흔하다는 것을 환자에게 주시시키도록 한다.⁷³ 원칙적으로 모든 항생제에서 복용 후 설사가 나타날 수 있지만 1차 요법에 사용되는 amoxicillin과 clarithromycin이 CDAD 나 AAD의 더 흔한 원인으로 알려져 있으므로 1차 재균 치료 전 설사 발생 가능성을 설명하는 것을 잊지 말아야 한다.⁴³ 최

Table 4. Type of Diarrhea after Antibiotics Treatment

	AAD	CDAD	AAHC
Age	Variable, mainly children	Mainly old	Variable
Clinical setting	Outpatients > inpatients	Inpatients > outpatients Occasionally epidemic or endemic in hospital or long-term care facility	Outpatients > inpatients
Risk factors ⁸⁵	History of diarrhea with antibiotics therapy is common	Previous hospitalization Previous long term care residence Previous CDAD history Comorbidity Chemotherapy or cancer Abdominal surgery	
Implicated antibiotics	All antibiotics, but common with broad-spectrum antibiotics such as cephalosporins, extended-coverage penicillin, clindamycin, fluoroquinolones	All antibiotics, but common with broad-spectrum antibiotics such as cephalosporins, extended-coverage penicillin, clindamycin, fluoroquinolones	Mainly penicillin, rarely, cephalosporin, ciprofloxacin
Causative microorganism	(-)	<i>Clostridioides difficile</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i> but not in all cases
Symptom	Diarrhea, usually mild No sign of infection	Diarrhea, abdominal pain, fever Sign of infection	Abdominal pain, bloody diarrhea Usually, no sign of infection
CD toxin	(-)	(+)	(-)
Affected colonic region	(-)	Any, but, limited to the right colon in 1/3 of cases	Usually right or transverse colon
CF	Normal	Normal in mild, non-specific colitis (erythema, edema, friability), pseudo-membrane, commonly rectal sparing	Hemorrhagic and edematous mucosa, irregular superficial ulcerative and inflammatory mucosa
CT	Non-specific	Mucosal edema, thumbprinting, thickened colon, pancolitis, pericolic inflammation with or without ascites in the absence of small-bowel involvement, typical accordion sign	Colonic wall thickening
Treatment	Discontinue implicated antibiotics Probiotics	Discontinue implicated antibiotics Oral metronidazole, vancomycin Fecal microbiota transplantation	Discontinue implicated antibiotics Bowel rest

AAD, antibiotic associated diarrhea; CDAD, *Clostridioides difficile* associated diarrhea; AAHC, antibiotic associated hemorrhagic colitis; CD, *Clostridioides difficile*; CF, colonoscopy; CT, computed tomography.

근 국내의 한 연구에 따르면 제균 치료 후 보고된 전체 부작용 중 각 증상이 차지하는 비율을 비교해보면 1차 제균 치료시 식욕부진(27.4%), 설사(22.1%), 미각이상(14.7%)이, 그리고 2차 제균 치료시 복부 팽만감(20.0%), 오심(16.0%), 설사(8%) 순으로 나타나 그 양상이 분명하게 달랐다.⁷⁴ 제균 치료시 설사에 대해 설명할 때는 대부분 장내 세균총의 파괴로 인한 AAD이고 심각한 결과를 가져올 수 있는 CDAD는 매우 드물다는 점을 고려한다. 단순한 AAD는 일반적으로 경증이고 항생제 투여가 끝난 후 자연 회복된다는 것을 알려주고 설사가 발생하더라도 심하지 않다면 제균 치료제를 계속 복용하게 한다. 1차 표준 치료 1주 요법으로 치료하였던 연구에서 설사 증상은 1주째 41.28%로 가장 높았지만 약제 투여 종결 후 2~4주째에는 각각

22.22%, 11.11%, 9.52%로 유의한 감소를 보였다.¹²

제균 치료와 연관된 설사를 예방하는 방법으로 프로바이오틱스를 사용할 수 있으며, AAD를 예방하는 효과는 다른 프로바이오틱스 사용 적응증에 비해 비교적 그 근거 수준이 높다.⁷⁵ 제균 치료시 프로바이오틱스를 같이 사용하면 제균율을 높일 수 있는지에 대해서는 메타분석에 포함된 연구에 따라 상반된 결과를 나타낸다. 그러나 적어도 설사를 감소시킬 수 있다는 것은 공통된 결론이다.^{76,77} 또 제균 치료 투여 기간이 길수록 부작용 발생이 증가하기 때문에 약제 투여 기간을 줄이는 것을 고려해볼 수 있다.⁷⁸ 그러나 2020년 국내 헬리코박터 치료 가이드라인에서는 1차 표준 3제요법의 경우 14일 치료를 권고하고 있기 때문에 이보다 짧은 치료를 할 경우 제균율 감소를 감

수해야 한다.⁷⁹ AAD 발생 위험도가 높은 환자에게는 가이드라인에서 7일과 10일의 제균율의 차이가 없었기 때문에 처음부터 7일 치료를 계획하거나, 7일 투여 후 부작용이 심하지 않으면 추가로 7일 더 투여하는 전략을 쓸 수 있다. 만약 제균 치료가 꼭 필요한 환자에서 최근 입원력이나 과거 CDAD 병력과 같이 CDAD의 주요 위험인자가 있는 경우는 처음부터 metronidazole이 포함된 2차 제균요법을 고려하는 것을 고려해 볼 수 있다.

제균 치료 도중 혹은 치료 후에 심한 설사가 발생하거나 발열, 혈변과 같이 단순 AAD가 아닌 대장염이 의심되는 증상이 발생하는 경우는 제균 치료 약제를 중단하고 원인을 파악하기 위한 검사를 시행해야 한다. 이를 위해 헬리코박터 제균 치료 후 발생하는 설사의 원인인 AAD, CDAD, AAHC의 위험인자, 임상양상의 특징 및 호발 상황을 잘 파악하여 적절한 검사와 치료전략을 세운다(Table 4).^{43,80-82} 세 가지 질환 중에서 AAD나 AAHC는 발열이나 감염을 시사하는 전신적인 염증 소견을 나타내는 경우는 드물기 때문에 전신증상이 동반된 경우 CDAD를 먼저 고려해야 한다.

결 론

헬리코박터 제균 치료시 사용되는 항생제는 불가피하게 장내 세균총의 파괴를 유발한다. 제균 치료 후 발생하는 설사는 항생제에 의한 장내 세균총 파괴와 연관된 것이 가장 흔하지만 *C. difficile* 감염에 의한 대장염도 종종 발생한다 그러나 일반적인 항생제에 의한 빈도보다 헬리코박터 제균 치료가 CDAD 발생을 더 증가시킨다는 명확한 근거는 아직 부족하다. 또한 드물지만 제균 치료 후 혈성 설사가 발생하고 *C. difficile*이 검출되지 않으면 *K. oxytoca* 감염과 연관된 AAHC를 고려해야 한다. 헬리코박터 제균은 임상에서 자주 시행되는 치료로서 이와 연관된 가장 흔한 부작용인 설사의 다양한 원인을 잘 알고 적절히 대처하는 것이 제균 성공률을 높이고 최선의 치료 결과를 얻는데 중요하다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Hoon Gil Jo  <https://orcid.org/0000-0002-0947-7185>

Yong Sung Kim  <https://orcid.org/0000-0001-8836-4818>

REFERENCES

- Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999;284:1328-1333.
- Lee JH, Choi KD, Jung HY, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. *Helicobacter* 2018;23:e12463.
- Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006;6:699-709.
- Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2019;380:1158-1165.
- Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology* 2019;157:44-53.
- El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston consensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:992-1002.e6.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
- 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.
- Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001;63:1-7.
- Kim YJ, Chung WC. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* with diagnostic test for clarithromycin resistance. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:225-230.
- Kwok A, Lam T, Katelaris P, Leong RW. *Helicobacter pylori* eradication therapy: indications, efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:271-281.
- Kwon SB, Lee KL, Kim JS, et al. Antibiotics-associated diarrhea and other gastrointestinal abnormal responses regarding *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:229-235.
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-168.
- Plomer M, Iii Perez M, Greifenberg DM. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Infect Dis Ther* 2020;9:867-878.
- Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, Rautelin H, Tynkkynen S, Korpela R. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:66-72.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has

- differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010;5:e9836.
17. Oh B, Kim BS, Kim JW, et al. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial. *Helicobacter* 2016;21:165-174.
 18. Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults. *PLoS One* 2016;11:e0151893.
 19. Khusnutdinova D, Grigoryeva T, Abdulkhakov S, et al. Gut microbiome shotgun sequencing in assessment of microbial community changes associated with *H. pylori* eradication therapy. *BioNanoScience* 2016;6:585-587.
 20. Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. *BMJ Open Gastroenterology* 2017;4:e000182.
 21. Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of *Bacteroidetes* and *Actinobacteria*. *Helicobacter* 2018;23:e12498.
 22. Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine* 2018;35:87-96.
 23. Gotoda T, Takano C, Kusano C, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers. *Helicobacter* 2018;23:e12541.
 24. He C, Peng C, Wang H, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter* 2019;24:e12590.
 25. Cornejo-Pareja I, Martín-Núñez GM, Roca-Rodríguez MM, et al. *H. pylori* eradication treatment alters gut microbiota and GLP-1 secretion in humans. *J Clin Med* 2019;8:451.
 26. Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. Short-term and long-term impacts of *Helicobacter pylori* eradication with reverse hybrid therapy on the gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1968-1976.
 27. 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.
 28. Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Coin-Araguez L, et al. *H. pylori* eradication with antibiotic treatment causes changes in glucose homeostasis related to modifications in the gut microbiota. *PLoS One* 2019;14:e0213548.
 29. Olekhnovich EI, Manolov AI, Samoilov AE, et al. Shifts in the human gut microbiota structure caused by quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Front Microbiol* 2019;10:1902.
 30. Kakiuchi T, Yamamoto K, Imamura I, et al. Gut microbiota changes related to *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan containing triple therapy among adolescents: a prospective multicenter study. *Sci Rep* 2021;11:755.
 31. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:182-196.
 32. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:505-526.
 33. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:697-710.
 34. Park HS, Han DS. Management of antibiotics-associated diarrhea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:5-12.
 35. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol* 2018;18:103.
 36. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis* 2005;40:127-135.
 37. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf* 1993;9:346-364.
 38. Caron F, Ducrotte P, Lerebours E, Colin R, Humbert G, Denis P. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1085-1088.
 39. Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, et al. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *CMAJ* 2015;187:E21-E31.
 40. Delungahawatta T, Amin JY, Stanisz AM, Bienenstock J, Forsythe P, Kunze WA. Antibiotic driven changes in gut motility suggest direct modulation of enteric nervous system. *Front Neurosci* 2017;11:588.
 41. Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006;44:2785-2791.
 42. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:526-536.
 43. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gut* 2008;57:850-860.
 44. Awad RW, Ward KL, Hawker PC. Fulminant pseudomembranous colitis (PMC) following triple therapy for *Helicobacter pylori*. *J R Coll Surg Edinb* 1994;39:319.
 45. Teare JP, Booth JC, Brown JL, Martin J, Thomas HC. Pseudomembranous colitis following clarithromycin therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:275-277.
 46. Archimandritis A, Souyioultzis S, Katsorida M, Tzivras M. *Clostridium difficile* colitis associated with a 'triple' regimen, containing clarithromycin and metronidazole, to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Intern Med* 1998;243:251-253.
 47. Nawaz A, Mohammed I, Ahsan K, Karakurum A, Hadjiyane C, Pellecchia C. *Clostridium difficile* colitis associated with treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*

- 1998;93:1175-1176.
48. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. Pseudomembranous colitis after eradication of *Helicobacter pylori* infection with a triple therapy. *Med Sci Monit* 2001;7:751-754.
 49. Lau CF, Hui PK, Fung TT, et al. Pseudomembranous colitis without diarrhoea following *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Hosp Med* 2001;62:431-433.
 50. Rai R, Rai S. Pseudomembranous colitis requiring surgical intervention following triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *ANZ J Surg* 2002;72:917-919.
 51. Yoo JW, Hwang JH, Kim JW, et al. A case of *Clostridium difficile*-associated colitis after *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Med* 2005;69:763-766.
 52. Kubo N, Kochi S, Ariyama I, Murata M, Furusyo N, Hayashi J. Pseudomembranous colitis after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Kansenshogaku Zasshi* 2006;80:51-55.
 53. Trifan A, Girleanu I, Cojocariu C, et al. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2013;19:7476-7479.
 54. Sato S, Chinda D, Yamai K, et al. A case of severe pseudomembranous colitis diagnosed by colonoscopy after *Helicobacter pylori* eradication. *Clin J Gastroenterol* 2014;7:247-250.
 55. Nei T, Hagiwara J, Takiguchi T, et al. Fatal fulminant *Clostridium difficile* colitis caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy; a case report. *J Infect Chemother* 2020;26:305-308.
 56. Kumar S, Metz DC, Kaplan DE, Goldberg DS. Treatment of *Helicobacter pylori* is not associated with future *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2020;115:716-722.
 57. Beaugerie L, Metz M, Barbut F, et al. *Klebsiella oxytoca* as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:370-376.
 58. Toffler RB, Pingoud EG, Burrell MI. Acute colitis related to penicillin and penicillin derivatives. *Lancet* 1978;2(8092 Pt 1):707-709.
 59. Högenauer C, Langner C, Beubler E, et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 2006;355:2418-2426.
 60. Sakurai Y, Tsuchiya H, Ikegami F, Funatomi T, Takasu S, Uchikoshi T. Acute right-sided hemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. *Dig Dis Sci* 1979;24:910-915.
 61. Yonei Y, Yoshizaki Y, Tsukada N, et al. Microvascular disturbances in the colonic mucosa in antibiotic-associated hemorrhagic colitis: involvement of platelet aggregation. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:681-685.
 62. Kim CH, Jo YJ, Cho JS, et al. A case of amoxicillin-induced segmental hemorrhagic colitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2003;27:234-238.
 63. Lee JH, Myo KY, Park JB, Kim K, Suh JI. Case of antibiotic-associated hemorrhagic colitis related with *Helicobacter pylori* eradication. *Dongguk J Med* 2011;18:232-236.
 64. Hamada Y, Tanaka K, Yamada R, Takei Y. Hemorrhagic colitis induced by second-line *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2020;59:301-302.
 65. Miller AM, Bassett ML, Dahlstrom JE, Doe WF. Antibiotic-associated haemorrhagic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1115-1118.
 66. Abe K, Kawashima Y, Aoyagi H, et al. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis with ischemic change. *Endoscopy* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E601-E602.
 67. Ikegami R, Kamiya K, Iwashige H. Three cases of antibiotic-associated hemorrhagic colitis after second-line therapy for *Helicobacter pylori*. *J Jpn Soc Coloproctol* 2015;68:419-424.
 68. Tanaka K, Fujiya M, Sakatani A, et al. Second-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication causing antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:54.
 69. Kajihara Y. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis caused by second-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Chonnam Med J* 2020;56:144-145.
 70. Kwun KA, Ham JH, Kim EJ, et al. Antibiotics associated hemorrhagic colitis: a report of two cases. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;22:45-49.
 71. Youn Y, Lee SW, Cho HH, Park S, Chung HS, Seo JW. Antibiotics-associated hemorrhagic colitis caused by *Klebsiella oxytoca*: two case reports. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018;21:141-146.
 72. Moulis H, Vender RJ. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:227-231.
 73. Hafeez M, Qureshi ZA, Khattak AL, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy: still a challenge. *Cureus* 2021;13:e14872.
 74. Kim TH, Park JM, Cheung DY, Oh JH. Comparison of 7- and 14-day eradication therapy for *Helicobacter pylori* with first- and second-line Regimen: randomized clinical trial. *J Korean Med Sci* 2020;35:e33.
 75. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697-705.
 76. Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0163743.
 77. Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:23522.
 78. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al. Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22,000 patients from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol* 2021;116:1220-1229.
 79. 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.
 80. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339.
 81. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for an-

- tibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998;16:292-307.
82. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dis Colon Rectum 1998;41:1435-1449.
83. McFarland IV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. World J Gastroenterol 2016;22:3078-3104.