경남 지역 *Helicobacter pylori* 1차 및 2차 제균 치료의 제균율 변화

김교희, 김진아, 고의원, 박종호¹, 이주용¹, 진수신¹, 주연호¹, 신재욱¹

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 창원파티마병원 내과¹

Eradication Rates of First-line and Second-line Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Gyeongnam Province

Gyo Hui Kim, Jin Ah Kim, Ui Won Ko, Jong Ho Park¹, Jue Yong Lee¹, Su Sin Jin¹, Yeon-Ho Joo¹, Jae Uk Shin¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Department of Internal Medicine, Changwon Fatima Hospital¹, Changwon, Korea

Background/Aims: The eradication rates of *Helicobacter pylori* has been decreasing over the years and it is different among the regions. The aim of this study was to investigate the rates of first-line and the second-line eradication of *H. pylori* over the last 5 years in a single institute of Changwon and Gyeongsangnam-do, Korea.

Materials and Methods: Eradication rates of first-line triple regimen in 1,164 patients and second-line quadruple regimen in 223 patients who received *H. pylori* eradication treatment from January 2008 to December 2012 at Changwon Fatima Hospital were evaluated retrospectively. The patients for second-line quadruple therapy were divided into three groups according to the dosage of medications.

Results: The overall eradication rates of first-line and second-line therapy were 70.5% and 81.2%, respectively. There was no decreasing tendency in the eradication rate of first-line therapy for 5 years ($P=0.573$). However, annual eradication rates of second-line therapy significantly decreased ($P=0.001$, linear by linear association). In second-line therapy, patients treated with high dose bismuth and metronidazole had higher eradication rates than those treated with low dose bismuth and metronidazole ($P=0.039$).

Conclusions: The effectiveness of the first-line and second-line therapy for *H. pylori* was suboptimal. In addition, there was a decreasing tendency in the eradication rates of second-line therapy over the past 5 years in Changwon and Gyeongsangnam-do province. Alternative regimens or high dose therapy should be considered for first-line and second-line therapy. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2015;15:160-165)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication

서론

*Helicobacter pylori*가 1982년 배양에 성공한 이후 만성 위염, 소화성 궤양, 변연부 B세포 림프종 및 위암의 발생의 주요 인자로 밝혀지면서 위암 예방을 위해 *H. pylori* 제균 치료가 필요함을 인지하게 되었다.¹⁻³ *H. pylori* 감염률이 높은 국내에서도 1998년 대한상부위장관 및 헬리코박터 연구학회에서 “한국인에서의 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료”라는 제목으로 진료지침을 처음으로 발표하였고 이후 활발하게 *H. pylori* 제균 치료가 이루어지고 있다. 2009년에는 대한상부위장관 및 헬리코박터학회에서 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료 가이드라인 발표하

였으며, 이후 후속 연구를 통합하여 2013년에 한국인 *H. pylori* 감염의 진단과 치료 임상진료지침 개정안을 발표하였다.^{4,5} 2013년도 진료지침에 따르면 *H. pylori* 제균 치료에서 1차 치료로 proton pump inhibitor (PPI)와 clarithromycin (0.5 g twice a day [bid]), amoxicillin (1 g bid)을 투여하는 삼제요법을 1주 내지 2주 투여하도록 권고하고 있으며, 1차 제균 치료에 실패한 경우 PPI와 metronidazole, bismuth, tetracycline 조합의 4제 요법을 1주 내지 2주 투여하도록 권고하였다.⁵

국내에서 1차 제균 치료에 처음 삼제요법이 사용된 이후 1991년부터 1998년까지 제균율은 90% 이상이었으나 이후 점차 떨어지는 경향을 보인다 2003년 이후의 제균율은 77.6~87.2% 정도로 감소하였다.⁶⁻⁸ 이런 현실에서 국내 *H. pylori*의 효과적인 치료 및 관리를 위하여 각 지역별로 1차 제균 요법의 제균율에 대한 체계적인 연구 및 자료수집, 분석이 필요하나 현재까지 일부 지역을 대상으로 산발적으로 이루어지고 있으며 여전히 부족한 실정이다. 이에 저자들은 최근 5년 동안 경남지

Received: April 24, 2015 Accepted: July 11, 2015

Corresponding author: Jae Uk Shin
Department of Internal Medicine, Changwon Fatima Hospital, 45 Changi-daero, Uichang-gu, Changwon 51394, Korea
Tel: +82-55-270-1261, **Fax:** +82-55-265-7766, **E-mail:** jushin1000@naver.com
This study had financial support by Jeil Pharmaceutical Co., Ltd. 51394

Copyright © 2015 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.

역에서 *H. pylori* 감염 양성인 환자를 대상으로 1차 및 2차 표준요법의 제균율과 연도별 변화를 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2012년 12월까지 창원파티마병원에서 *H. pylori* 감염으로 판정된 환자들 중에서 PPI, amoxicillin, clarithromycin으로 1차 제균 치료를 시행 받은 환자 1,425명 중 제균 여부가 확인된 1,164명과 1차 제균 치료에 실패하여 PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole로 2차 제균 치료를 시행한 환자 237명 중 제균 여부가 확인된 223명을 대상으로 후향적으로 제균율을 조사하였다. 표준 1차 치료 및 2차 치료를 시행 후 제균 여부를 확인할 수 없었던 환자는 연구에서 제외하였다. 본 연구는 창원파티마병원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다 (IRB No. 12-15-02).

2. 방법

1) *H. pylori* 양성 기준

상부위장관 내시경검사를 통하여 조직검사나 신속요소분해검사(CLO test; BALLARD Medical Products, Draper, UT, USA)를 시행하거나 요소호기검사(^{14}C -urea breath test, HUBT-20; Shenzhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co., Ltd., Shenzhen, China)를 시행하여 3가지 중 하나라도 양성이 나오는 경우 *H. pylori* 양성으로 판정하였다. 신속요소분해검사는 전정부와 체부에서 얻은 조직으로 시행하였고, 조직검사는 병변 부위 또는 *H. pylori* 감염 여부를 확인하기 위해 위축성 변화가 적은 부위에서 생검 후 hematoxylin and eosin 염색과 Giemsa 염색을 시행하여 *H. pylori* 유무를 판정하였다.

2) 제균 요법 및 제균 판정

1차 제균 치료로 PPI (lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, esomeprazole 20 mg, rabeprazole 20 mg), amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 7~14일간 투여하였다. 1차 제균 치료의 효과를 높이기 위해 probiotics (*Saccharomyces boulardii*, Bioflor 250 Cap; Kuhnle Pharmaceutical Co., Seoul, Korea)나 ecabet sodium (Gastrex; Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Osaka, Japan)을 병합치료환자군이 있어 치료 효과를 표준치료와 비교 분석하였다. 2차 제균 치료는 약제의 용량에 따라 세 군으로 나누어 10일에서 14일간 제균 치료를 시행하였다. 그룹 1은 PPI 1일 2회, tetracycline 500 mg 1일 3~4회, tripotassium dicitrate bismuthate 600 mg 1일 4회, metronidazole 500 mg 1일 3~4회

투여하였으며, 그룹 2는 PPI 1일 2회, tetracycline 500 mg 1일 4회, tripotassium dicitrate bismuthate 600 mg 1일 4회, metronidazole 250 mg 1일 4회 투여하였고, 그룹 3은 PPI 1일 2회, tetracycline 500 mg 1일 4회, tripotassium dicitrate bismuthate 300 mg 1일 4회, metronidazole 500 mg 1일 3회 투여하였다.

제균 치료 성공 유무는 치료 종료 4주 후에 내시경 조직검사, 신속요소분해효소검사 또는 요소호기검사를 시행하여 음성으로 나온 경우 제균 성공으로 판정하였다.

3) 통계분석

H. pylori 제균율은 per-protocol (PP)로 분석하였다. 모든 통계 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며 각 변수별 제균율의 차이는 chi-square test, student t-test를 시행하여 분석하였고, 연도별 제균율 변동추세는 선형대 선형결합(linear by linear association)을 사용하여 분석하였다. 모든 자료는 *P* value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 1,425명이 1차 제균 치료를 받았고 이중 261명이 추적 중단되어 1,164명이 제균 여부에 대한 검사를 받았다. 그 중 남자 환자는 611명, 여자 환자는 553명이었다. 연령 범위는 14세에서 86세까지였으며 평균 연령은 50.64 ± 10.58 세였다. 치료 전 내시경적 소견에 따른 진단은 소화성 궤양이 560명, 위암이 7명, 위염이 514명, 기타(위용종 및 기능성 소화불량) 83명이었다.

2. 1차 제균 치료 제균율

전체 환자의 1차 제균 치료 후 *H. pylori* 제균율은 70.5% (821/1,164; 95% CI, 67.8~73.2%)이며 남성의 제균율은 71.0% (434/611), 여성의 제균율은 70% (387/553)로 성별에 따른 차이는 없었다($P=0.695$). 1차 제균 치료에 성공한 그룹의 평균 연령은 50.39 ± 9.89 세였고, 제균에 실패한 그룹의 평균 연령은 51.94 ± 11.57 세로 나이가 많을수록 치료 실패율이 높았다($P=0.029$). 치료 전 내시경적 진단에 따른 1차 치료 제균율은 소화성 궤양 73.4% (411/560), 위암 85.7% (6/7), 위염 68.3% (351/514), 기타 70.7% (53/75)였으며 진단별 제균율에 유의한 차이는 없었다($P=0.247$; Table 1).

치료 방법에 따른 제균율은 1차 제균 치료로 표준 삼제 치료(PPI, amoxicillin, clarithromycin)를 시행한 군에서 70.4% (606/861) 제균 성공률을 보였다. Probiotics나 ecabet so-

dium을 함께 투여한 군의 제균율은 각각 70.5% (124/176), 71.7% (91/127)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.087$). 치료기간에 따른 제균율은 7일간 치료한 군에서 70.5% (677/960), 14일간 치료한 군에서 71.0% (137/193), 10일간 치료한 군에서 63.6% (7/11)로 각 군의 제균율에 유의한 차이가 없었다($P=0.087$). PPI 종류에 따른 제균율을 분석하였을 때 pantoprazole 71.5% (334/467), lansoprazole 73.5% (249/339), rabeprazole 67.4% (227/337), esomeprazole 52.4% (11/21)이었으며 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.087$; Table 1).

3. 2차 치료 제균율

2차 제균 치료는 전체 223명의 대상 환자 중 181명이 2차 제균 치료에 성공하여 제균 성공률은 81.2% (95% CI, 75.9~86.3%)였다. 세 그룹의 2차 치료 제균율을 비교하였을 때 그룹 1 89.2% (74/83), 그룹 2 78.7% (74/94), 그리고 그룹 3 71.7% (33/46)로 세 그룹 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.039$). 제균 기간별로 제균율을 분석하였을 때 14일 치료군의 제균율은 79.7% (149/187), 10일 치료 군의 제균율은 88.9% (32/36)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($P=0.196$; Table 2).

Table 1. The Characteristics of Enrolled Patients for First-line Therapy

Characteristic	Eradication success (n=821)	Eradication failure (n=343)	P value
Male	434 (71.0)	177 (29.0)	0.695
Age (yr)	50.39±9.89	51.94±11.57	0.029
Disease			0.247
Peptic ulcer	411 (73.4)	149 (26.6)	
Cancer	6 (85.7)	1 (14.3)	
Gastiritis	351 (68.3)	163 (31.7)	
Others ^a	53 (70.7)	22 (29.3)	
Treatment regimen			0.087
PAC	606 (70.4)	255 (29.6)	
PAC+probiotics	124 (70.5)	52 (29.5)	
PAC+ecabet sodium	91 (71.7)	36 (28.3)	
Treatment duration			0.873
7 days	677 (70.5)	283 (29.5)	
10 days	7 (63.6)	4 (36.4)	
14 days	137 (71.0)	56 (29.0)	
Type of PPI			0.087
Pantoprazole	334 (71.5)	133 (28.5)	
Lansoprazole	249 (73.5)	90 (26.5)	
Rabeprazole	227 (67.4)	110 (32.6)	
Esomeprazole	11 (52.4)	10 (47.6)	

Values are presented as n (%) or mean±SD.

PPI, proton pump inhibitor; PAC, PPI+amoxicillin+clarithromycin.

^aOthers: gastric polyps and dyspepsia.

4. 연도별 1차 치료 제균율 및 2차 치료 제균율의 변화

1차 치료의 연도별 제균율은 각각 2008년 71.0% (120/169; 95% CI, 64.1~77.9%), 2009년 74.6% (167/224; 95% CI, 68.8~80.3%), 2010년 67.4% (219/325; 95% CI, 62.3~72.5%), 2011년 70.9% (212/299; 95% CI, 65.7~76.1%), 2012년 70.1% (103/147; 95% CI, 62.6~77.6%)로 연도별 제균율에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.573$; Fig. 1). 2차 치료의 연도별 제균율은 각각 2008년 100% (25/25), 2009년 88.9% (32/36; 95% CI, 78.1~99.7%), 2010년 83.3% (50/60; 95% CI, 73.6~93.0%), 2011년 74.1% (40/54; 95% CI, 62.0~86.2%), 2012년 70.8% (34/48; 95% CI, 57.5~

Table 2. The Characteristics of Patients for Second-line Therapy

Characteristic	Eradication success (n=182)	Eradication failure (n=43)	P value
Methods			0.039
Group 1	74 (89.2)	9 (10.8)	
Group 2	74 (78.7)	20 (21.3)	
Group 3	33 (71.7)	13 (28.3)	
Duration			0.196
10 days	32 (88.9)	4 (11.1)	
14 days	149 (79.7)	38 (20.3)	

Values are presented as n (%).

Group 1: proton pump inhibitor (PPI) twice a day (bid)+tetracycline 500 mg three times a day (tid) or four times a day (qid)+tripotassium dicitrate bismuthate 600 mg qid+metronidazole 500 mg tid or qid. Group 2: PPI bid+tetracycline 500 mg qid+tripotassium dicitrate bismuthate 600 mg qid+metronidazole 250 mg qid. Group 3: PPI bid+tetracycline 500 mg qid+tripotassium dicitrate bismuthate 300 mg qid+metronidazole 500 mg tid.

Fig. 1. Annual eradication rates of first-line therapy for *Helicobacter pylori* from 2008 to 2012. There was no significant change of eradication rate of first-line therapy ($P=0.573$).

Fig. 2. Changes in eradication rates of second-line quadruple therapy from 2008 to 2012. A decreasing tendency in eradication rate of second-line therapy was seen over this period ($P=0.001$).

84.2%)로 최근 5년간 제균율이 점차 감소하는 경향을 보이며, 연도에 따른 제균율의 차이는 통계적으로 유의하였다($P=0.001$; Fig. 2).

고 찰

본 연구 결과 경남 창원지역에서 *H. pylori*에 대한 1차 치료로 PPI와 함께 clarithromycin, amoxicillin을 이용한 삼제 병합요법의 제균율은 70.5%로 서울(77~81.3%),^{6,9,10} 경기도 안산(85.5%),¹¹ 경기도 일산(80.4%),¹² 대구(81.6%)¹³의 제균율보다 낮으나, 제주지역(68.6%)¹⁴의 제균율과 비슷하였다.

H. pylori 제균 치료법으로 적합하기 위해서는 PP 분석에서 90% 이상의 치료 성공률, intention to treatment analysis에서 80% 이상의 치료 성공률을 보이고 심한 부작용은 5% 이하에 해당해야 한다고 권장되고 있다.¹⁵ 이러한 기준에 근거하였을 때 현재 여러 지역별 제균 성적들은 충분하지 못한 실정이며 제균율을 높이기 위한 다양한 연구들이 시행되고 있다.

제균 치료율을 높이기 위해 probiotics나 ecabet sodium을 표준 치료에 병합하는 몇몇 연구들이 있었지만 제균율에 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.^{16,17} 본 연구에서도 probiotics 또는 ecabet sodium을 병합치료한 군과 표준 삼제요법 치료군을 비교하였을 때 제균율의 유의한 차이가 없었다.

항생제 내성의 증가가 *H. pylori* 제균율 감소의 가장 큰 원인으로 알려져 있으며, 특히 최근 clarithromycin에 대한 내성 증가의 증가가 주요 원인으로 여겨진다.^{18,19} Lee 등²⁰은 2003~2005년, 2006~2008년, 그리고 2009~2012년으로 나누어 3가지 연도별 항생제 내성률을 조사하였을 때 amoxicillin 내성률이 각각 7.1%, 9.5%, 18.5%로 유의하게 증가하였고($P=$

0.005), clarithromycin 내성률 또한 22.9%, 25.5%, 37%로 유의하게 증가함을 보고하였다($P=0.011$). Jung 등²¹은 최근 연구에서 clarithromycin 내성과 연관되어 있다고 알려진 23S rRNA 점 돌연변이가 발생률은 22.2%로 보고하고 있으며, 특히 A2143G 돌연변이가 있는 환자에서는 1차 표준 치료 제균율이 28%에 불과하나, 2주간의 사제요법과 동시치료의 제균율은 모두 100%로 우수함을 보고한 바 있다($P<0.005$).

2차 제균 치료의 성공률은 본 연구에서 81.2%로 서울(77.3~81.6%),^{9,10} 경기도 안산(88.9%),¹¹ 대구(83.3%)¹³의 제균율과 비슷함을 알 수 있었다. 2009년과 2013년 국내 헬리코박터 파일로리 임상 진료 지침에서는 2차 치료를 위한 사제요법으로 PPI bid, metronidazole 500 mg tid, bismuth 120 mg four times a day (qid), tetracycline 500 mg qid를 병합하여 7일에서 14일간 투여할 것을 권고하고 있다.^{4,5} 국내에서 시판되는 bismuth는 tripotassium dicitrate bismuthate 300 mg 제제로 본 연구에서는 600 mg qid를 사용한 환자가 많았으며 600 mg qid를 사용한 그룹 1 (89.3%)과 그룹 2 (78.7%)의 제균율이 그룹 3 (70.2%)보다 높았다. Tripotassium dicitrate bismuthate 600 mg을 동일하게 사용한 그룹 1과 그룹 2는 metronidazole 용량에서 차이가 났으며 고용량을 사용한 그룹 1의 제균율이 높음을 알 수 있었다. 하지만 metronidazole 고용량을 사용한 그룹 3보다 저용량 metronidazole에 bismuth 고용량을 병합한 그룹 2의 제균율이 더 높아 bismuth 제제의 용량이 제균율 향상에 더 중요하다고 생각된다. 본 연구에서 2차 제균 치료의 기간에 따라 14일 치료군과 10일 치료군으로 나누어 비교하였을 때 제균율의 유의한 차이가 없어 약제의 부작용과 환자 순응도를 고려하였을 때 10일 치료가 적절해 보인다. 국내외 여러 연구에서 7일 치료의 제균 성공률이 10일이나 14일 치료와 유의한 차이를 보이지 않아 7일 치료도 충분하다는 주장도 제시되고 있다.^{22,23}

연도별 제균율의 변화를 조사하였을 때 본 연구에서는 최근 5년간 1차 치료 제균율의 경우 유의한 차이가 없었지만, 2차 치료 제균율은 2008년 100%에서 2012년 70.83%까지 점진적으로 제균율이 감소함을 알 수 있었다($P=0.001$). 타 지역에서 보고된 1차 치료의 연도별 제균율의 변화를 조사하였을 때 서울,^{6,9} 대구,¹³ 제주지역¹⁴에서는 연도별 제균율의 유의한 차이가 없었으나, 서울지역에서 보고된 한 연구와,¹⁰ 경기도 일산(2005~2007년, 83.1%; 2007~2009년, 73.3%; $P<0.01$),¹² 안산지역¹¹에서 조사된 제균율은 연도별로 유의한 감소를 보였다. 타 지역 2차 치료의 연도별 제균율의 경우 서울,^{9,10} 안산지역¹¹에서 유의한 변화가 없음을 보고하였지만 본 연구에서는 상이한 결과를 보였다. 본 연구에서 연도별 2차 치료 제균율의 지속적인 감소가 발생한 원인으로 metronidazole이나 tetracycline의

내성을 증가가 원인인 것으로 생각된다. Lee 등²⁰의 보고에 의하면 1차 치료에 실패한 환자들에서 2003~2005년에 비해 2009~2012년으로 갈수록 metronidazole 내성률이 16.7%에서 43.8%로 유의하게 증가하며($P=0.034$), tetracycline 내성률도 통계적으로 유의하지는 않았지만 16.7%에서 45.8%로 증가함을 보고한 바 있다($P=0.122$). 본 연구 결과에서도 metronidazole을 고용량으로 사용한 그룹 1의 2차 치료 제균율이 가장 높음을 알 수 있었다. 따라서, metronidazole 내성을 극복하기 위해 고용량을 투여하거나 투여횟수를 증가시켜 혈중 약물 농도를 최소 억제농도(minimum inhibitory concentration) 이상으로 증가시키는 것이 약제 내성을 극복하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

2013년 *H. pylori* 치료에 대한 국내 가이드라인에서는 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 1차 치료로 bismuth를 기본으로 한 삼제요법을 권유하고 있으며,⁵ 2012년 유럽 가이드라인에서도 clarithromycin 내성이 15~20% 이상인 지역에서는 PPI와 clarithromycin을 이용한 삼제요법을 사용하지 말 것을 권장하고 있다.²⁴ 따라서, 지역별로 *H. pylori*에 대한 내성을 및 제균율을 조사하는 것은 치료 방법의 결정에 매우 중요하다고 할 수 있다. 본 연구에서는 경남 창원지역의 1차 제균 치료와 2차 제균 치료의 제균율과 연도별 제균율의 변화를 조사하였으며, 타 지역의 조사결과와 비교해 보았을 때 지역마다 1차 및 2차 제균 치료의 제균율 및 제균율의 연도별 변화 양상이 다를 수 있었다.

이번 연구의 한계점으로는 첫째, 대상이 지역 단일기관의 환자군으로 제한되어 일반화하는 것에 한계점이 있다고 할 수 있다. 둘째, 제균율에 영향을 주는 약제 내성과 환자 순응도를 평가하지 못하였다. 이러한 제한점을 극복하기 위해서는 향후 다기관에서 전향적인 연구가 필요하며 약제 내성검사도 병행될 필요가 있겠다.

결론적으로 본 연구에서 1차 치료의 제균율은 연도별 변화는 없었으나 제균율이 70.5%로 낮아 1차 치료로 순차 치료나 동시 치료 등을 고려해 볼 필요도 있다고 생각된다. 2차 치료의 제균율은 연도별로 점차 감소하고 있으며 bismuth 제제와 metronidazole을 고용량으로 사용하였을 때 제균율이 높음을 알 수 있으며, 10일 치료의 제균율이 14일 치료와 동등함을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
4. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
5. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
6. Choi YS, Cheon JH, Lee JY, et al. The trend of eradication rates of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: single center experience for recent eight years. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:156-161.
7. Kim SY, Jung SW. *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;58:67-73.
8. Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of *Helicobacter pylori* infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:368-375.
9. Kim MY, Shim KN, Kim HI, et al. The trend of first-line and second-line eradication rates for *Helicobacter pylori* infection in a single institute in Seoul. *Ewha Med J* 2014;37:26-29.
10. Chung JW, Lee GH, Han JH, et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology* 2011;58:246-250.
11. Song JG, Lee SW, Park JY, et al. Trend in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in the last 11 years. *Korean J Med* 2009;76:303-310.
12. Paek NY, Lim YJ, Lee JH, Kang JH, Park JB, Lee JH. Recent eradication rates of first-line triple regimens for *H. pylori* infection. *Korean J Gastrointest Endosc* 2010;41:5-9.
13. Cho HJ, Bae RC, Lee SH, et al. The trend in the eradication rates of first- and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in Daegu and Kyungpook provinces: a single center experience for the most recent 9 years. *Korean J Med* 2009;76:186-192.
14. Kim HU, Song HJ, Choi EK, Cho YK, Song BC. The eradication rate of *Helicobacter pylori* using PPI-based triple therapy in Jeju island. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2009;9:26-30.
15. Song HJ, Jeong HC. Retreatment strategy of *Helicobacter pylori* infection after initial treatment failure. *Korean J Med* 2003;65:272-277.
16. Choi JY, Shim KN, Kong KA, et al. Meta-analysis: the effect of lactobacillus supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:88-95.
17. Kim HW, Kim GH, Cheong JY, et al. *H. pylori* eradication: a

- randomized prospective study of triple therapy with or without ecabiet sodium. *World J Gastroenterol* 2008;14:908-912.
18. Heo J, Jeon SW. Changes in the eradication rate of conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:141-145.
19. Jo Y. Decreased eradication rates of *Helicobacter pylori* and problem solving. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:63-65.
20. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013;18:206-214.
21. Jung MK, Lee JK, Heo J, Kang EJ, Lee YR. The effect of concomittent therapy and quadruple therapy for patients who had 23s ribosomal ribonucleic acid mutated *Helicobacter pylori* in Daegu and Kyoungpook area. *Korean J HelicobacterUp Gastrointest Res* 2014;14:249-254.
22. Ahn JY, Jung HY. Current status of second-line and third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J HelicobacterUp Gastrointest Res* 2010;10:1-5.
23. Oh JH, Kim TH, Cheung DY, et al. Eradication rates of bismuth-based quadruple therapy as a second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:131-135.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European *Helicobacter*Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.