우리나라에서 *Helicobacter pylori* 제균치료의 역사적 고찰

이종열, 안지용¹, 최일주

국립암센터 부속병원 위암센터, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과학교실¹

Historical Perspective of *Helicobacter pylori* Treatment in Korea

Jong Yeul Lee, Ji Yong Ahn¹, Il Ju Choi

Center for Gastric Cancer, National Cancer Center Hospital, Goyang, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹, Seoul, Korea

Since the discovery of *Helicobacter pylori* in 1983 by Warren and Marshall, it has been recognized as one of the most significant risk factors for gastric cancer and has been associated with various gastrointestinal disorders such as peptic ulcer disease. In Korea, the triple therapy of proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin has been recommended as a primary regimen since 1998. However, the eradication rate of conventional first line therapy of *H. pylori* infection has been decreasing progressively, primarily due to increased resistance to antibiotics. A recent meta-analysis showed that the overall eradication rates were 74.6% by intention-to-treat analysis and 82.0% by per-protocol analysis. Therefore, the need for alternative first line eradication regimens has been rising. Sequential therapy, concomitant therapy, and various combinations of new antibiotics such as quinolone and rifabutin have been introduced as new options, but they have yet to be proven as standard first line therapy. Further nation-wide surveillance regarding the antibiotic resistance rates and well-designed prospective randomized controlled multicenter trials on the empirical first line therapy are necessary to establish the appropriate treatment for *H. pylori* in Korea. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:211-221**)

Key Words: Anti-bacterial agents; Drug resistance; *Helicobacter pylori*; Therapy

서론

1983년 호주의 Warren과 Marshall에 의하여 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)가 위점막에 있다는 것이 밝혀져서 약 100년 이상 지속되어 온 위 내 세균 존재 여부에 대한 논란이 막을 내렸다.¹ 동시에 헬리코박터가 만성위염의 원인이며 출혈, 천공 등 심각한 생명의 위협을 초래하는 소화성 궤양의 원인임이 밝혀졌고,² 이후 역학적, 실험적 연구 등에 의하여 위암 발생과 인과관계가 있음이 인정되었다.^{3,4} 우리나라는 헬리코박터 유병률이 점차 감소하고 있지만 아직 중년 이상 성인이 50~60% 감염되어 있고,⁵ 이들 중 상당수는 위축성 위염과 장상피화생 등 위암의 위험을 높이는 조직학적 변화가 동반되어 있다. 위암은 최근 해마다 3만 명 이상이 발생하고 있고 앞으로 인구의 고령화가 진행되면서 점차 발생이 증가할 것으로 예상된다. 우리나라에서 내시경검사를 한 후 진단되는 소화성 궤양

또한 2005~2007년 사이에 109만 명에서 89만 명으로 약간 감소하고는 있지만 여전히 질병 부담이 높고, 소화성 궤양 출혈 환자의 30일 사망률은 2007년에 11,136명 중 243명으로 소화성 궤양 출혈 환자의 2.2%나 되는 실정이다.⁶

우리나라 헬리코박터 치료 연구는 1990년대 들어 문헌으로 발표되기 시작하였고, 1998년에 대한 *H. pylori* 연구회에 의하여 우리나라의 첫 치료 지침이 발표된 이후 clarithromycin 포함 삼제요법이 아직까지는 유일한 일차요법으로 추천되고 있다.⁷⁻⁹ 그러나, clarithromycin 항생제 내성균이 점차 증가됨에 따라 일차요법의 효과는 점차 감소되고 있다. 최근 유럽 치료 지침에서 clarithromycin 내성률이 높은 지역에서는 대체 일차요법으로 순차치료, 동시치료, bismuth 포함 사제요법 등을 추천한다.¹⁰ 이들 치료법의 효과에 대한 국내 연구 발표가 늘어나고 있어서, 우리나라 일차요법의 적절성에 대하여 재평가하고 그 대안으로 제시할 치료방법에 대하여 검토가 필요한 시점이 되었다.

이번 종설에서는 우리나라 헬리코박터 제균치료의 역사, 치료 지침의 변화, 항생제 내성률과 제균율 추이에 관하여 고찰하고, 2010년 이후 발표된 국내의 치료 연구들을 요약해 보고자 하였다.

Received: November 19, 2015 Accepted: November 30, 2015

Corresponding author: Il Ju Choi
Center for Gastric Cancer, National Cancer Center Hospital, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea
Tel: +82-31-920-2282, **Fax:** +82-31-920-1127, **E-mail:** cij1224@ncc.re.kr
This work was supported by grant 1510530 from the National Cancer Center, Korea.

우리나라 초기 제균치료 연구

우리나라 초기의 헬리코박터 제균치료를 관한 연구는 1994년부터 보고되었는데, bismuth 또는 proton pump inhibitor (PPI)와 항생제를 조합하는 연구가 주를 이루었다. Choi 등¹¹은 대한소화기병학회지에 세 가지 치료법을 비교하는 연구 결과를 보고하였다. Bismuth, metronidazole, amoxicillin (BMA)을 6주간 투여한 군에서 박멸률은 89.3%, ranitidine 또는 omeprazole을 4주 투여한 후 2주간 BMA 3가지 약물을 투여한 군에서는 87.5%에서 박멸되었고, omeprazole과 amoxicillin (OA)을 2주간 투여한 후 4주간 omeprazole을 투여한 군에서는 23.1%만 박멸되었다. 이 연구는 이제요법보다는 삼제요법이 효과가 있다는 것을 증명하였고, 2주간의 투여만으로도 6주간 장기 투여와 차이가 없다는 것을 증명한 데 의의가 있었다. 이후 1996년 발표된 연구에서는 omeprazole, amoxicillin, metronidazole (OAM)의 14일 투여 요법의 제균율이 89.3%로 BMA 요법의 68.9%나 OA 요법의 65.4%보다 높아서 우리나라에서 표준치료가 될 수 있겠다고 제시하였다.¹²

1999년 Kim 등¹³은 우리나라 1차 지침이 발표되기 전인 1998년 7월 이전까지 국내에서 보고된 최소 15명 이상의 성인 소화성 궤양 환자를 대상으로 헬리코박터 파일로리 제균치료법에 대한 7편의 논문과 7편의 초록의 제균율을 분석하여 발표하였다. 가장 우수한 제균율을 보인 방법은 PPI+amoxicillin+clarithromycin 7일 요법으로 제균율은 intention-to-treat (ITT) 분석에서 80.6% (53.2~93.1%), per-protocol (PP) 분석에서 90.0% (85.2~93.1%)였다. 이 삼제요법의 투여 기간에 따른 제균율의 차이는 관찰되지 않아서 7일 요법이 적절할 것으로 제시하였다.¹³ Bismuth 근간 삼제요법은 PPI를 포함하지 않은 metronidazole과 tetracycline 또는 amoxicillin의 조합으로 이루어진 요법이었는데, 제균치료율은 ITT 분석에서 33.3~87.1%, PP 분석에서 76.8~92.3%로 PPI 근간 요법보다 제균율이 낮은 경향을 보였다. 순응도는 PPI를 근간으로 한 요법이 bismuth를 근간으로 한 요법보다 높았다($P=0.018$). 부작용 발생 빈도는 그 종류와 심각한 정도를 정확하게 기술한 연구가 적어 체계적인 분석을 할 수 없었다. 따라서, 당시까지의 국내 연구결과도 우리나라 1차 지침에서 PPI 삼제요법을 일차치료로 추천하는 데 적당하다는 근거자료가 되었다.

우리나라 헬리코박터 파일로리 치료 임상 진료지침의 변화

1998년 대한 *H. pylori* 연구회에서 헬리코박터 제균치료에 대한 권고안이 발표된 이후 clarithromycin 삼제요법이 일차치

료로 권장되었으며,⁷ 이후 2009년,⁸ 2013년⁹ 발표된 헬리코박터 파일로리 임상 진료지침 개정안에서도 표준 삼제요법이 일차치료로 권고되고 있다. 이번 단락에서는 국내 헬리코박터 파일로리 진단 및 치료에 대한 임상 진료지침 중 권고되는 제균 치료법에 대한 변화를 살펴보았다(Table 1).

1. 1차 진료지침(한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료: 1998)⁷

1994년 미국국립보건원의 합의 도출 회의 결과 보고¹⁴ 이후 1996년 유럽 및 1997년 아시아 태평양 지역 회의에서도 지침이 마련되었고,^{15,16} 이러한 지침들은 지역에 따른 유병률의 차이와 사회 경제적 고유의 특성을 고려하여 결정된 것으로 각 지역마다 그 지역의 현실에 부합되는 필요성을 인정한 것이었다. 이에 1997년 6월에 창립된 대한 *H. pylori* 연구회는 각 분야의 국내 전문가들을 초청하여 충분한 토의를 거친 후 문헌에 보고된 내용에 근거하여 합의를 이끌어 내어 “한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료”라는 진료지침을 개발하였다.

1998년 진료지침에서 국내에서 분리된 헬리코박터 파일로리의 metronidazole에 대한 내성률이 매우 높은 것으로 보고되고 있어서, 일차치료로 PPI 삼제요법 중 metronidazole이 포함되지 않는 PPI+clarithromycin+amoxicillin 조합의 1주 또는 2주 투여를 추천하였고, clarithromycin 사용에 문제가 있는 경우에는 PPI+metronidazole+amoxicillin 조합의 2주 투여를 추천하였다. 일차치료에 실패한 경우에는 bismuth, PPI, metronidazole, tetracycline 사제요법의 1주 투여를 추천하였다.

2. 2차 진료지침(헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인: 2009)⁸

1998년도 대한 *H. pylori* 연구회에서의 1차 합의안 발표 이후 게재된 논문들을 근거로 “헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료” 가이드라인이 제시되었다. 이 가이드라인에서 증거 수준(evidence level)은 2004년 발표된 The GRADE approach¹⁷를 변형하여 이용하였고 권고 등급(recommendation grade)이 함께 제시되었다.

치료에 관한 2009년 진료지침에서는 일차치료로 clarithromycin을 포함하는 PPI 삼제요법 1주 내지 2주 투여를 추천(증거 수준: 높음, 권고 등급: 높음)하였고, 일차치료에 실패한 경우 이차치료로 bismuth, PPI, metronidazole, tetracycline 사제요법의 1주 내지 2주 투여를 추천하였다(증거 수준: 중등도, 권고 등급: 높음). 2009년 진료지침에서는 이전 지침과 달리 일차, 이차치료에 실패한 경우에 사용할 수 있는 삼차구제요법에 대해 소개하였는데, clarithromycin을 대신하여 levofloxacin

Table 1. Recommended Therapies according to the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea

Condition		Regimen	Dose×day	Duration (day)	Level of evidence	Strength of recommendation
The first guideline 1998 ⁷					NA	NA
1st line	Standard	PPI+AMO+CLA	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 CLA: 500 mg ×2	7~14		
	Impossible to use CLA	PPI+AMO+MET	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 MET: 500 mg ×2	14		
2nd line	Standard	PPI+BIS+MET+TET	PPI: Standard dose ×2 DeNol: 120 mg ×2 MET: 400~500 mg ×3 TET: 500 mg ×4	7		
3rd line	NA					
The second guideline 2009 ⁸						
1st line	Standard	PPI+AMO+CLA	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 CLA: 500 mg ×2	7~14	High	Strong
2nd line	Standard	PPI+BIS+MET+TET	PPI: Standard dose ×2 BIS: 120 mg ×4 MET: 500 mg ×3 TET: 500 mg ×4	7~14	Moderate	Strong
3rd line	Experimental	PPI+AMO+LEV	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 LEV: 500 mg ×1 or 250 mg ×2	7~10		
		PPI+AMO+MOX	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 MOX: 400 mg ×1	7		
		PPI+AMO+RIF	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 RIF: 300 mg ×1	10		
The third guideline 2013 ⁹						
1st line	Standard	PPI+AMO+CLA	PPI: Standard dose ×2 AMO: 1,000 mg ×2 CLA: 500 mg ×2	7~14	High	Strong
	CLA-resistant	PPI+BIS+MET+TET	PPI: Standard dose ×2 BIS: 120 mg ×4 MET: 500 mg ×3 TET: 500 mg ×4	7~14	High	Strong
2nd line	Standard	PPI+BIS+MET+TET	PPI: Standard dose ×2 BIS: 120 mg ×4 MET: 500 mg ×3 TET: 500 mg ×4	7~14	High	Strong
	Failure to 1st line bismuth quadruple	Sequential therapy: PPI+AMO→PPI+CLA+NIT		5→5	Low	Strong
		Concomitant therapy: PPI+AMO+CLA+NIT			Low	Strong
		Tripletherapy containing PPI+AMO: PPI+AMO+CLA PPI+AMO+FLU PPI+AMO+RIF			Low	Strong
3rd line	Recommended	Susceptibility-based therapy				

PPI, proton pump inhibitor; AMO, amoxicillin; CLA, clarithromycin; MET, metronidazole; BIS, bismuth; TET, tetracycline; NA, not available; LEV, levofloxacin; MOX, moxifloxacin; RIF, rifabutin; NIT, nitroimidazole (metronidazole or tinidazole); FLU, fluoroquinolone.

또는 moxifloxacin을 사용한 삼제병합요법, 항비정형결핵 약제 로 사용되고 있는 rifabutin을 사용하는 삼제병합요법이었다.

3. 3차 진료지침(한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안: 2013)⁹

2013년 개정된 “헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침”은 최근 감소하는 헬리코박터 파일로리 감염률과 상대적으로 높지 않은 재감염률 및 위암과의 높은 연관성 등을 고려하였고, 과학적이고 객관적으로 근거를 평가하기 위하여 체계적 문헌검색과 근거평가를 시행하고, 수용개발(adaptation) 방법¹⁸을 이용하여 진료지침을 개발한 것이 특징이었다.

3차 진료지침에서는 일차치료는 PPI 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 7일에서 14일간 투여하고(grade 1A, 근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음), clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 7일에서 14일간 투여하는 것을 권장하였다(grade 1A, 근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음). 일차치료로 clarithromycin 삼제요법이 실패한 경우 이차치료로 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 시행(grade 1A, 근거 수준: 높음, 권고 등급: 높음)하는 것은 변함이 없었다. 그러나, 일차제균치료로 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 사용한 경우에 치료가 실패하면 이차치료는 일차치료에 사용하지 않은 항생제 2개 이상을 포함하여 구성하는 것(grade 1C, 근거 수준: 낮음, 권고 등급: 높음)을 원칙으로 하였고, 이때 사용 가능한 이차치료로는 순차치료, 동시치료, 또는 PPI와 amoxicillin을 포함한 삼제요법을 제시하였다. 두 번의 치료에도 불구하고 제균되지 않은 경우 CYP2C19 다형성을 고려하여 약제를 선택하거나 항생제 내성검사 결과를 바탕으로 약제 선택을 하는 것이 추천되나, CYP2C19 다형성 검사는 국내 진료 현장에서 적용하기 어렵고, 헬리코박터 파일로리에 대한 항생제 내성률은 보고자에 따라 매우 다양하여 해석에 주의를 요한다고 하였다.

이상의 국내 헬리코박터 파일로리 진단 및 치료에 대한 임상 진료지침의 제균치료법에 대한 변화를 요약하면 1차, 2차, 3차 진료지침 모두 일차치료제로 clarithromycin 삼제요법을, 이차치료제로 bismuth 사제요법을 권고하였다. 1차 진료지침에서는 clarithromycin 사용에 문제가 있는 경우 일차요법으로 metronidazole을 사용하는 삼제요법을 권고하였으나, 3차 진료지침에서는 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth 사제요법을 일차치료제로 권고하였다. 일차, 이차치료에 모두 실패한 경우 사용하는 삼차치료에 대해서는 1차 진료지침에서는 언급이 없었으나 2차 진료지침에서는 levofloxacin, moxifloxacin과 같은 fluoroquinolone 제제나 rifabutin 등의 새로운 약제 조합을 소개하였고, 3차 진료지침에서는 항생제 내성

검사 결과를 바탕으로 한 약제 조합을 추천하였다.

국내에 보고된 헬리코박터균에 대한 항생제 내성 현황

헬리코박터균의 제균치료 시 유효한 제균요법으로 인정받기 위해서는 제균 성공률이 ITT 80% 이상, PP 90% 이상이 되어야 하며,^{15,19} 이러한 치료 성공에 영향을 미치는 중요한 요소 중 하나가 항생제에 대한 내성 유무이다. 헬리코박터균의 치료에 사용하는 항생제로는 amoxicillin과 clarithromycin이 주된 약제로 사용되고, 치료가 실패하거나 내성균이 있을 때는 대체 항생제로 metronidazole, tetracycline, quinolone 등이 사용되고 있다. 국내의 일차치료는 PPI를 기본으로 2개의 항생제(amoxicillin, clarithromycin)를 추가하는 삼제요법이 표준치료로 사용되고 있다.^{8,9} 그러나, 현재 가장 효과적인 것으로 알려져 있는 일차치료제를 투여한 경우에도 약 15~20%의 환자들에서는 치료 실패를 경험하게 되는데, 이는 항생제 내성률의 증가에 의한 요인이 많은 것으로 판단되며, 향후 제균율은 더욱 감소할 것으로 예상된다.^{20,21} 특히 과거에 가장 중요한 문제로 생각되었던 clarithromycin과 metronidazole에 대한 내성 증가 외에도 tetracycline과 amoxicillin에 대한 내성 증가 역시 제균율을 저하시키는 원인이 되고 있다.

1. 헬리코박터균의 항생제 내성 현황

항생제 내성률은 다양한 원인으로 인해 차이가 날 수 있는데, 특히 검사법의 종류에 따라서 다른 결과를 보인다. 국내에서는 agar dilution법, broth micro-dilution법, disk diffusion법, epsilometer 검사법 등 다양한 검사법을 이용하여 내성 검사를 하고 있고, 병원 또는 실험실마다 내성률 차이가 상당히 있다. 미국 임상검사표준위원회(National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서는 헬리코박터 항생제 내성 검사로 agar dilution법을 사용하도록 추천하고 있으나, 이번 종설에서는 검사법에 상관 없이 국내에서 분리된 헬리코박터 균주에서 제균치료 항생제에 대한 연도별 내성률을 정리하였다(Table 2).

1) Amoxicillin 내성률의 변화

Beta-lactam 계열의 항생제인 amoxicillin은 세균의 세포벽 합성이 제대로 이루어지지 않도록 하여 항균 기능을 나타내는데, 1980년대 중반에서 1990년 후반까지 몇몇 연구에서 amoxicillin에 대한 내성은 0~24.3%로 다양하게 보고되었다.²²⁻²⁸ 이후 2000년대 들어서는 헬리코박터균에 대한 더욱 많은 연구가 진행되면서, 내성률 역시 이전보다 많이 보고되었다. 2000년에서 2005년까지는 6.1~18.9%,^{20,23,29-32} 2006년에서 2009년까지는 1.9~13.8%³¹⁻³⁷로 여전히 내성률은 다양하지만, 2000

Table 2. Change in Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* by Year

Research year	Author	Method	Amoxicillin	Clarithromycin	Metronidazole	Tetracycline	Ciprofloxacin	Levofloxacin
1985~1989	Seo ²⁵	A	7.5	1.9	37.7	9.4	9.8	9.4
1987	Kim ²⁵	A			53	5.9		0
1990~1994	Seo ²⁵	A	24.3	5.7	24.3	17.1	8.6	10
1994	Kim ²⁸	A	0~5.6	2.8~4.8	33.3~61.1	0~3	13.9	0
	Kim ²⁵							
1995	Kim ²⁸	A	0	4.6	38.5	6.9		
1996	Han ²²	A, B, D, E	0 (A, E)	1.6~27 (B),	40.6~65 (E),	1.7 (E),		
	Kim ⁴¹			2.5~10.9 (D),	41.8~74.3 (B),	4.7 (A)		
	Kim ²⁸			3.9 (A),	42.6 (A),			
	Eun ⁴²			2.5~10.2 (E)	45.3~62.5 (D)			
1997	Mun ²⁴	A, B, D, E	0 (A)	3.2 (B),	35.7~43.7 (E),	2.9 (A)		
	Kim ⁴¹			6.3~7.1 (E),	40.6 (A),			
	Kim ²⁸			11.6 (A)	44.4 (B)			
	Eun ⁴²							
1998	Mun ²⁴	B, E	0 (A), 11.2 (B)	0 (E),	31.9~37.5 (B),		6.5 (B)	
	Kim ⁴¹			12.5~23.1 (B)	61.1 (E)			
	Eun ⁴²							
1995~1999	Seo ²⁵	A	12.8	6.4	21.3	12.8	6.4	6.4
1999	Kim ⁴¹	A, B, E	0 (A, E)	4~11.1 (E),	44.9 (B),	7.7 (A)		
	Song ²⁷			7.7 (A),	47.7 (A),			
	Eun ⁴²			12.2 (B)	55.6 (E)			
	Kim ²⁸							
2000	Kim ⁴¹	B, E		4.8 (B),	35.7 (B),			
	Eun ⁴²			5.6 (E)	55.6 (E)			
2001	Bang ³⁰	B, D, E	18.9	11.3	40			
2003	Kim ^{20,23}	A, B, D, E	18.5 (A),	13.8 (A),	37.8 (B, D, E),	12.3 (A)	33.8 (A)	21.5 (A)
	Bang ³⁰		18.9 (B, D, E)	29.7 (B, D, E)	66.2 (A)			
2004	Lee ²¹	B, D, E	7.4 (E)	3.6 (E),	25.8 (E),	0 (B)	15.9 (B)	
	Choi ³⁷			10.2 (B)	35.2 (B)			
2003~2005	Kim ²⁹	A	6.1~8.8	12.4~22.9	34.8~49.6	4.5~18.6	16.7	4.5~12.4
	Hwang ³¹							
	Lim ⁵⁶							
2005	Bang ³⁰	B, D, E	7.3	11~16.7	33.3~34.1	0		14.6
2007	Choi ³⁷	B	5	11	21	0	17	
2006~2008	Lee ³²	A	9.5	25.5	26	32.8		27.4
2007~2009	Hwang ³¹	A	4.8	38.5	27.6	34.6	34.6	29.5
2008	Kim ³³	A	9.1	26.3	19.2	15.2	30.3	23.2
2008~2009	Kim ³⁵	E	1.9	15.7	21.6	0	25.5	25.5
2010	Chung ³⁸	B	10.6	14.8	31.9	0		17
	Choi ³⁷							
2006~2010	Kim ³⁴	A	13.8	25.3	27.1	9.7	31.2	25.7
2009~2010	An ³⁶	A	2.8	7	45.1	0		26.8
2011	Chung ³⁸	B	3.2	18.2	41.9	3.2		36.5
2009~2012	Lee ³²	A	18.5	37	35.8	35.2		34.6
2011~2012	An ³⁶	A	2.1~9.6	16.0~24.6	56.3~46.5	2.6		22.3~36.8
	Park ³⁹							
2009~2013	Lee ⁴⁰	A	17.2	37.3	35.8	10.8	38.2	37.7

Values are presented as %.

A, agar dilution method; B, broth micro-dilution method; D, disk diffusion method; E, epsilometer (E-test) method.

년대 이전보다 내성의 증가는 뚜렷하지 않았다. 2010년 이후에는 2.1~18.5%^{32,36,38-40}로 여전히 비슷한 정도의 내성률을 나타내고 있다. Amoxicillin의 경우 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 값에 따른 내성률 변화가 심하고, 최근의 자료에서 MIC 값이 고농도로 이동하고 있으며, 실험실

에서 감수성인 균이 생체 내에서는 내성이 나타나는 경우가 있어서, 연도에 따른 내성률은 비교적 일정하게 유지되어 보이지만 실제 내성률은 더 높을 수도 있을 것으로 추정된다.

2) Clarithromycin 내성률의 변화

Macrolide 계열의 항생제인 clarithromycin은 감수성이 있

는 세균의 50S 리보솜-23S rRNA V domain의 peptidyl transferase loop와 비가역적으로 결합하여 단백질 생성을 억제하여 항균 작용을 나타낸다. 현재 제균요법에서 가장 중요한 항생제로 사용되고 있어 다른 항생제에 비해서 내성률에 대한 연구가 비교적 많이 진행되었다. 1980년대 중반에서 1990년 후반까지 내성률은 0~23.1%로 보고되었으며,^{16,22,24-28,41,42} 2000년대 들어서는 약간씩 증가하는 추세로 나타났다. 2000년에서 2005년까지는 3.6~29.7%,^{20,23,29-32,37,42} 2006년에서 2009년까지는 7.0~38.5%³¹⁻³⁷로 2000년대 이전보다는 증가된 내성률을 보고하였다. 하지만 2010년 이후에는 16.0~37.3%로 2000년대와 비슷한 정도의 내성률을 나타내고 있다.^{32,36-40} 특히 agar dilution 검사법의 경우 다른 검사법에서보다 높은 내성률을 보이는 경향이 있고 우리나라 일부 지역에서 높게 나타나고 있다. 하지만, 다른 검사법을 이용한 경우나 다른 지역에서는 clarithromycin의 내성률이 외국의 보고와 비슷한 정도로 높지 않게 나타났다. 앞으로 검사법을 통일한 전국 규모의 연구를 시행하여 제균치료 실패에 가장 큰 영향을 미치는 clarithromycin에 대한 정확한 내성률 파악이 필요하다.

3) Metronidazole 내성률의 변화

Nitroimidazole 계열의 항생제인 metronidazole은 세균 내에서 환원 과정을 통해 활성화되어 nitro-anion radicals과 imidazole intermediates를 생성하여 세균의 DNA에 손상을 가함으로써 항균 작용을 나타낸다. Metronidazole은 이차치료의 주된 약제로 사용되지만, 다른 항생제들에 비해 높은 내성률을 나타내고 있다. 1980년대 중반에서 1990년 후반까지 metronidazole은 21.3~74.3%의 높은 내성률을 나타내었으나,^{16,22-28,41,42} 2000년대 들어서는 내성률이 감소하는 추세를 보였다. 2000년에서 2005년까지는 25.8~66.2%,^{20,29-32,37,41,42} 2006년에서 2009년까지는 19.2~45.1%³¹⁻³⁷로 여전히 높은 내성률을 보였지만 2000년 이전보다는 낮아졌으며, 2010년 이후에는 35.8~56.3%로 더 이상의 내성률 저하는 관찰되지 않았다.^{32,36-40} 하지만, 국내 연구 결과를 보면 검사 기관에 따라 내성률 차이가 심하여, 검사법과 지역에 따른 내성률 차이에 대한 추가 연구가 필요하다.

4) Tetracycline 내성률의 변화

Metronidazole과 같이 이차치료에서 사용되는 tetracycline은 16S rRNA에 결합해서 리보솜에 aminoacyl-tRNA의 부착을 방해하여 단백질 합성과 세균의 성장을 억제하는 항생제이다. 1980년대 중반에서 1990년 후반까지 0~17.1%의 내성률을 보였고,^{23,25,26,28} 2000년에서 2005년까지는 0~18.6%,^{23,29,31,32,37}로 나타나서 내성률 증가는 뚜렷하지 않았다. 하지만, 2006년에서 2009년까지는 0~34.6%,³¹⁻³⁷ 2010년 이후에는 2.6~35.2%^{32,36,38-40}로 이전보다는 내성률이 증가하는 양상으로 관찰

되었고, 특히 고농도의 MIC를 갖는 균주의 비율도 상승하여서 추후 내성률 양상 변화에 대한 연구가 필요하다.

5) Quinolone 계열 항생제 내성률의 변화

Quinolone 계열의 항생제는 DNA gyrase를 억제함으로써 헬리코박터균의 DNA 합성을 방해하는 살균 항생제로, 일차나 이차 표준치료가 아닌 구제요법으로 주로 사용되고 있다. Ciprofloxacin의 경우, 1980년대 중반에서 1990년 후반까지 6.4~13.9%의 내성률이 보고되었으나,²³⁻²⁵ 2000년에서 2005년까지는 15.9~33.8%,^{20,31,32,37} 2006년에서 2009년까지는 17.0~34.6%^{31-35,37}로 나타나서 내성률이 점차 증가되었다. 2010년 이후에는 한 개의 논문에서 내성률이 보고되고 있는데, 이 연구에서도 38.2%로 이전보다 높은 내성률을 보였다.⁴⁰ Levofloxacin의 경우 1980년대 중반에서 1990년 후반까지 내성률은 0~14.9%로 ciprofloxacin과 비슷하였으며,^{23,25} 2000년에서 2005년까지는 4.5~21.5%,^{20,23,29,31,32} 2006년에서 2009년까지는 17.0~29.8%,^{31-37,40} 2010년 이후 22.3~37.7%^{32,36-40}로 역시 점차 증가되는 양상을 보였다. Quinolone 계열의 항생제는 국내에서 외국보다 내성률이 높고 치료 효과가 낮게 보고되어 있어, 구제요법으로 사용할 때 주의가 필요하다.

우리나라 헬리코박터 파일로리 제균율에 관한 메타분석

2014년에 발표된 국내 표준 clarithromycin 삼제요법에 대한 104개의 연구, 42,124명의 메타분석(meta-analysis)⁴³의 결과를 보면 1998년부터 2013년까지 표준 삼제요법의 제균율이 유의하게 감소하였는데, 전반적인 제균율은 ITT 분석에서 74.6% (95% CI, 72.1~77.2%), PP 분석에서 82.0% (95% CI, 80.8~83.2%)였다.⁴³ 제균율은 1998년부터 2013년까지 ITT, PP 분석 모두 유의하게 감소하는 양상을 보여서($P<0.001$), 효과적인 헬리코박터 파일로리 제균치료의 기준인 ITT 분석에서 80% 이상, PP 분석에서 90% 이상의 제균율에^{15,19} 미치지 못하는 결과를 보여주었다.

2015년 Lee 등⁴⁴이 발표한 국내 헬리코박터 파일로리 제균 일차 및 이차치료에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 clarithromycin 삼제요법의 제균율은 ITT 분석에서 69.8%, PP 분석에서 77.0%였고, 순차치료는 ITT 분석에서 79.7%, PP 분석에서 85.0%로 순차치료가 clarithromycin 삼제요법보다 우월한 제균율을 보였다. 그러나, 하위집단 분석에서는 clarithromycin 삼제요법 14일 투여와 순차치료 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 동시치료 및 bismuth 사제요법의 경우 일차 치료로서 표준 삼제요법과 제균율을 비교한 무작위 대조 연구(randomized controlled trial, RCT)가 적어 확실한 결론을 내

릴 수 없었다.⁴⁴

이차치료에 대한 메타분석 연구는 드문 실정이나 Lee 등⁴⁴은 이차 표준치료인 bismuth 포함 사제요법 7일 치료를 bismuth 사제요법 14일 치료나, 다른 대안인 levofloxacin 삼제요법 및 moxifloxacin 삼제요법과 각각 비교하여 보았을 때, 다른 치료 방법들이 기존 bismuth 포함 사제요법을 7일간 사용하는 것에 비하여 우월하지 않았다고 보고하였다.

최근 국내 헬리코박터 파일로리 제균치료의 제균율 현황

이번 단락에서는 기존의 표준 삼제요법의 제균율과 표준 삼제요법의 대안으로 제시되고 있는 순차치료, 동시치료 및 bismuth 포함 사제요법의 최근 국내 제균율 현황을 살펴보았다. 제균율 분석대상으로 최근 5년인 2011년부터 2015년까지 SCI/SCIE (Science Citation Index/Science Citation Index Expanded) 저널에 발표된 국내 헬리코박터 파일로리 제균치료

Table 3. *Helicobacter pylori* Eradication Rates of according to the Regimens among 18 Randomized Korean Trials Published in SCI/SCIE Journals between 2011 and 2015

Author	Published year	Line	Regimen	Duration (day)	ITT, n (%)	PP, n (%)	Drop, n (%)	Side effect (%)
Triple therapy								
Park ⁴⁵	2012	1st	Triple	7	164 (62.2)	125 (76.0)	39 (23.8)	25.5
Oh ⁴⁶	2012	1st	Triple	7	130 (63.0)	127 (64.5)	3 (2.3)	23.8
Lee ⁴⁷	2015	1st	Triple	7	170 (64.1)	143 (76.2)	27 (15.9)	50.6
Lee ⁴⁸	2014	1st	Triple	7	115 (64.3)	108 (68.5)	7 (6.1)	NA
Choi ⁴⁹	2012	1st	Triple	7	115 (70.4)	107 (75.7)	8 (7.0)	10.3
Park ³⁹	2014	1st	Triple	7	57 (71.9)	56 (73.2)	1 (1.8)	8.8
Kim ⁵⁰	2013	1st	Triple	7	135 (72.6)	115 (85.2)	20 (14.8)	25.2
Bang ⁵¹	2015	1st	Triple	7	55 (76.4)	48 (87.5)	7 (12.7)	39.6
Chung ³⁸	2012	1st	Triple	10	80 (58.7)	68 (67.6)	12 (15.0)	26.3
Heo ⁵²	2014	1st	Triple	10	174 (70.7)	153 (78.4)	21 (12.1)	34.0
Choi ⁴⁹	2012	1st	Triple	10	115 (74.7)	105 (81.9)	10 (8.7)	13.3
Kim ⁵³	2011	1st	Triple	14	204 (75.0)	180 (85.0)	24 (11.8)	13.3
Choi ⁴⁹	2012	1st	Triple	14	115 (80.0)	109 (84.4)	6 (5.2)	11.0
Sequential therapy								
Lee ⁴⁷	2015	1st	Sequential	10	170 (70.7)	141 (84.4)	29 (17.1)	41.2
Lee ⁴⁸	2014	1st	Sequential	10	111 (72.1)	102 (78.4)	9 (8.1)	NA
Choi ⁴⁹	2012	1st	Sequential	10	115 (75.6)	106 (82.0)	9 (7.8)	14.2
Chung ³⁸	2012	1st	Sequential	10	79 (75.9)	68 (86.8)	11 (13.9)	29.1
Park ⁴⁵	2012	1st	Sequential	10	162 (77.8)	132 (87.9)	30 (18.5)	28.0
Lee ⁵⁴	2015	1st	Sequential	10	100 (79.0)	93 (84.9)	7 (7.0)	33.3
Oh ⁴⁶	2012	1st	Sequential	10	116 (79.3)	111 (81.9)	5 (4.3)	27.5
Kim ⁵³	2011	1st	Sequential	10	205 (85.9)	190 (92.6)	15 (7.3)	18.9
Hwang ⁵⁵	2015	1st	Sequential	14	81 (71.6)	77 (75.3)	4 (4.9)	24.6
Lim ⁵	2013	1st	Sequential	14	86 (75.6)	84 (76.8)	2 (2.3)	39.5
Oh ⁵⁷	2014	1st	Sequential	14	94 (79.8)	89 (82.0)	5 (5.3)	39.8
Lee ⁴⁸	2014	1st	Sequential	15	106 (80.2)	95 (89.5)	11 (10.4)	NA
Concomitant therapy								
Kim ⁵⁰	2013	1st	Concomitant	5	135 (80.7)	116 (91.4)	19 (14.1)	35.6
Lee ⁴⁷	2015	1st	Concomitant	7	170 (79.4)	143 (94.4)	27 (15.9)	40.6
Heo ⁵⁸	2015	1st	Concomitant	10	238 (78.6)	195 (89.8)	43 (18.1)	NA
Heo ⁵²	2014	1st	Concomitant	10	174 (78.7)	150 (88.7)	24 (13.8)	38.3
Lim ⁵⁶	2013	1st	Concomitant	14	78 (80.8)	75 (81.3)	3 (3.8)	46.2
Bismuth quadruple therapy								
Chung ⁵⁹	2011	2nd	Quadruple	7	98 (81.6)	87 (89.6)	11 (11.2)	15.3
Yoon ⁶⁰	2012	2nd	Quadruple	7	85 (83.5)	81 (87.7)	4 (4.7)	9.9
Chung ⁵⁹	2011	2nd	Quadruple	14	101 (85.1)	80 (96.2)	21 (20.8)	21.8
Yoon ⁶⁰	2012	2nd	Quadruple	14	84 (87.7)	81 (88.9)	3 (3.6)	27.2

SCI/SCIE, Science Citation Index/Science Citation Index Expanded; ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; NA, not available.

연구 논문을 검색하였고, 그 중 일차치료로 표준 삼제요법, 순차치료, 동시치료를 비교한 RCT 논문 16개를 선정하였고,^{38,39,45-58} bismuth 포함 사제요법의 경우 같은 기간에 발표된 일차치료 연구 논문이 없어 이차치료로서 시행한 연구 논문 2개를 선정하였다.^{59,60} 각 논문을 제균요법과 치료 일수에 따라 ITT 및 PP 분석에 따른 제균율을 표로 정리하였다(Table 3).

1. 표준 삼제요법

표준 삼제요법의 제균율은 ITT 분석에서 70.7% (58.7~80.0%), PP 분석에서 76.2% (64.5~87.5%)로 ITT, PP 분석 모두 효과적인 제균치료의 기준에 미달하는 결과를 보였다. 제균율 향상을 위해 제균치료 기간을 연장하는 것을 고려해볼 수 있는데, 7일에서 14일 복약으로 기간을 연장하면 제균율이 향상되는 경향을 보이나 ITT 분석(75.0~80%), PP 분석(84.4~85.0%) 모두 효과적인 제균치료 기준에는 여전히 미치지 못하였다.^{49,53} 표준 삼제요법의 경우 clarithromycin의 내성에 따라 제균율이 크게 영향을 받는데, 14일 투약의 경우 clarithromycin의 내성률이 15% 미만일 때 유효하다고 한다.^{61,62} 그러나, 2010년 이후 국내 clarithromycin의 내성률은 15% 이상으로 보고되고 있어,⁶³⁻⁶⁵ 14일 치료에도 낮은 제균율을 보이는 결과의 이유로 추정된다.

2. 순차치료

순차치료는 Zullo 등⁶⁶이 2000년 이탈리아 지역에서 52명을 대상으로 PPI와 amoxicillin을 첫 5일간 투여한 후 다음 5일간 PPI와 clarithromycin, nitroimidazole (metronidazole 또는 tinidazole)을 투여하는 방법으로 98%의 제균 성공률을 보고한 치료방법이다. 처음 5일간 투여되는 amoxicillin을 포함한 이제요법이 세균의 밀도를 낮춰서 이어서 투여되는 clarithromycin과 nitroimidazole의 효과를 증가시키고,⁶⁷ amoxicillin이 세균의 세포벽에 손상을 주어 clarithromycin과 같은 항생제가 세균 안으로 침투하기 쉬워지고, clarithromycin을 밖으로 내보내는 채널이 형성되지 않아 항생제를 향상시키는 것으로 추정된다.^{68,69} 순차치료의 제균율은 ITT 분석에서 76.9% (70.7~85.9%), PP 분석에서 83.2% (75.3~92.6%)로 표준 삼제요법 보다는 제균율이 높지만 역시 ITT 분석에서 80% 이상, PP 분석에서 90% 이상이라는 효과적인 제균치료의 기준에 미달하는 결과를 보였고, 이는 2013년에 발표된 6개의 국내연구를 대상으로 시행한 메타분석 결과와 차이가 없었다(ITT 79.4% [95% CI, 76.3~82.2%], PP 86.4% [95% CI, 83.5~88.8%]).⁷⁰ 순차치료의 치료 기간은 5일씩 나눠 투약하는 10일과 7일씩 나눠 투약하는 14일 요법이 있는데, 10일과 14일 투여 기간에 따른 제균율 차이는 관찰되지 않았고 이는 Liou 등⁷¹이 발표한 결과

와 다르지 않았다. 순차치료의 낮은 제균율은 높은 metronidazole 내성률 및 clarithromycin과 metronidazole 동시 내성률과 연관이 있는데, metronidazole 내성률이 20%를 넘어서면 10일 투여 순차치료의 제균율 감소가 발생할 수 있으며 metronidazole 내성률이 30%를 넘는 경우에는 14일 투여 순차치료의 제균율 감소가 발생할 수 있다고 한다.⁶¹ 국내의 metronidazole에 대한 내성률은 최근 감소하는 추세이지만, 역시 지역과 검사 기관에 따라 다양한 결과를 보이고, 2010년 이후 자료도 30%를 넘고 있어서,⁶⁵ 순차치료를 일차치료로 고려할 때 유의해야 할 것으로 판단된다. 또한 순차치료는 치료 중간에 복용하는 약제가 바뀌기 때문에 약제에 대한 순응도가 떨어질 수 있는 단점이 있다.

3. 동시치료

동시치료는 PPI와 3가지의 항생제(amoxicillin, clarithromycin, nitroimidazole)를 동시에 5일간 투여하여 표준 삼제요법에 비하여 많은 항생제를 짧은 기간 투여함으로써 비용, 부작용, 항생제 내성을 줄이려는 의도에서 개발되었다.⁷² 동시치료의 제균율은 자료가 많지 않으나 ITT 분석에서 79.4% (78.6~80.8%), PP 분석에서 89.8% (81.3~94.4%)로 나타나서 ITT 분석에서는 80% 이상, PP 분석에서 90% 이상이라는 효과적인 제균치료의 기준에 부합하는 결과를 보였다. 치료 기간은 5일부터 14일까지 다양하였으나 투여 기간에 따른 제균율 차이는 관찰되지 않았다. 동시치료는 네 가지 약제를 동시에 투여하는 것으로 순차치료보다 약제 복용이 용이하여 순응도를 높일 수 있다는 장점이 있으나, 약제 부작용 빈도가 높다는(35.6~46.2%) 보고가 있어 주의가 필요하다.^{47,50,52,56}

4. Bismuth 포함 사제요법

Bismuth 포함 사제요법은 bismuth, PPI, metronidazole, tetracycline을 7일에서 14일 동안 투여하는 방법으로 주로 일차치료에 실패한 경우 이차 약제로 권고되고 있다. Bismuth 포함 사제요법의 경우 2011년부터 2015년까지 일차치료로 분석한 연구 논문이 없어, 이차치료로 시행한 2개^{59,60} 결과를 분석한 결과 제균율은 ITT 분석에서 84.3% (81.6~87.7%), PP 분석에서 89.3% (87.7~96.2%)로 이차치료인 것을 고려한다면 ITT, PP 분석 모두 효과적인 제균치료의 기준에 부합할 것으로 판단된다. Bismuth 포함 사제요법은 clarithromycin의 내성이 높은 지역에서 일차치료로 권유되고 있으며,¹⁰ 최신 국내 진료 지침에서도 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차치료로 권고하고 있어,⁹ 표준 삼제요법의 대안으로 고려할 수 있다. 그러나, 복용 방법이 복잡하고, 약제의 부작용이 비교적 흔하며, 제균에 실패했을 경우 이차치료법이 확립되어 있지 않다는 단

점을 극복해야 할 것이다.

이상의 국내 헬리코박터 파일로리 제균치료에 대한 RCT 결과 요약은 메타분석이 아닌 제균율의 단순 비교로 결과 해석에 유의해야 한다. 요약하면, 표준 삼제요법 제균율은 ITT, PP 분석 모두 효과적인 헬리코박터 파일로리 제균치료의 기준에 미달하는 결과를 보였으며 국내 clarithromycin 내성률의 증가로 인해 일차치료로 표준 삼제요법을 대신할 치료방법이 필요한 상황이다. 순차치료는 표준 삼제요법에 비해 향상된 제균율을 보이나 효과적인 제균치료의 기준을 만족하지 못하며, 국내의 높은 metronidazole 내성률을 고려한다면 일차치료제로서 가능성에 대해 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 동시치료는 효과적인 제균치료의 기준에 부합하는 결과를 보였으나, 아직 연구 결과가 많지 않고 약제 부작용 빈도가 높은 점을 고려해야 한다. Bismuth 포함 사제요법의 경우 이차 치료 제균율이 효과적인 제균치료의 기준에 부합하기 때문에 일차치료로서 제균율에 대한 연구 결과가 기대된다. 그러나, 표준화되지 않은 복잡한 복용 방법과 약제 부작용은 극복해야 할 과제이다.

전망과 결론

현재까지 헬리코박터 치료가 위암 예방에 미치는 영향에 대한 RCT는 이제까지 6개밖에 발표되지 않아서 근거의 양이 매우 부족하다.⁷³ 이 연구들을 분석한 메타분석에서 위암 발생을 34% 정도 줄일 수 있는 것으로 보고하였으나, 그 효과의 대부분은 항산화제를 제균치료 후 장기간 투여한 군에서만 나타났고, 항산화제를 추가 복용하지 않는 경우에는 위암 발생이 줄어들지 않아서 아직까지는 위암 예방 효과에 대한 근거가 확실하다고 할 수 없다. 위암 발생률이 높은 일본에서는 2013년부터 위염 환자에서 위암 예방을 목적으로 헬리코박터 치료를 허용하고 있다.⁷⁴ 2011년 시작되어 진행되고 있는 중국의 대규모 RCT의 결과가 향후 10년 이내에 보고될 것으로 예측되며,⁷⁵ 국내에서 시행되고 있는 위암 환자의 가족에서 헬리코박터 치료의 위암 예방 효과에 대한 결과가 2017년 이후에 보고될 예정이다(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678027>). 그 결과에 따라서 헬리코박터 치료에 대한 적응증이 변화되거나 각 지침에 대한 근거의 수준이 높아질 것으로 예상되는데, 이를 통하여 우리나라 성인의 상당수가 헬리코박터 치료를 받게 될 가능성이 높다.

우리나라에서 일차치료로 추천되는 PPI 표준 삼제요법의 경우에 제균율이 지속적으로 감소하여 헬리코박터 제균치료법의 조건으로 요구되는 치료 성공률에 부합하지 않게 되었다. 헬리코박터는 다른 세균과는 달리 배양률이 높지 않고, 항생제 감수성 검사가 까다로워서 일반적인 진료 현장에 적용되지 않고 있

다. 앞으로 잘 고안된 전향적 다기관 임상연구가 대한상부위장관·헬리코박터학회 주도로 진행되어서 경험적 또는 항생제 내성에 따른 일차요법, 그리고 각각의 일차요법이 실패한 후 사용할 수 있는 이차요법 등이 우리나라 자료에 근거하여 제시되기를 기대한다.

REFERENCES

1. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
3. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
4. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648.
5. 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.
6. Park SH. Changes in upper gastrointestinal diseases according to improvement of *Helicobacter pylori* prevalence rate in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2015;65:199-204.
7. Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-289.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Choi JY, Kim NY, Yoon YH, Cho YS, Chae BN, Lee KH. Efficacy of three treatment methods for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Korean J Gastroenterol* 1994;26:47-55.
12. Lee DH, Park HJ, Song SY, et al. Evaluation of therapeutic regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J* 1996;37:270-277.
13. Kim BW, Choi MG, Choi H, et al. Pooled analysis of antibiotic therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:42-49.
14. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer

- disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272:65-69.
15. European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997;41:8-13.
16. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1-12.
17. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.
18. Fervers B, Remy-Stockinger M, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an appealing alternative to de novo guideline development. Ann Intern Med 2008;148:563-564; author reply 564-565.
19. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1587-1600.
20. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients in 2003. Korean J Gastroenterol 2004;44:126-135.
21. Lee JH, Shin JH, Roe IH, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1600-1603.
22. Han DS, Cho YJ, Son JH, Park KN, Kang JO. Antimicrobial resistances of *Helicobacter pylori* in Korean patients with duodenal ulcer. Korean J Gastroenterol 1997;29:727-733.
23. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
24. Mun GH, Hahm JS, Ryu KH, et al. Metronidazole resistance and the eradication of *Helicobacter pylori*. Korean J Gastrointest Endosc 1998;18:847-852.
25. Seo JH, Koo SI, Youn HS, et al. Comparison of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in Jinju over a 15-year period. J Bacteriol Virol 2012;42:305-312.
26. Kim N, Lim CN, Lim SH, et al. Establishment of an *Helicobacter pylori* Eradication regimen in consideration of drug resistance, recrudescence and reinfection rate of *H. pylori*. Korean J Med 1999;56:279-291.
27. Song HJ, Jung IS, Kim SW, et al. Antimicrobial resistance rates in *Helicobacter pylori* and detection of 23S rRNA mutation associated with clarithromycin resistance. Korean J Gastroenterol 2000;36:597-606.
28. Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2001;47:459-461.
29. Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. J Clin Gastroenterol 2006;40:683-687.
30. Bang SY, Han DS, Eun CS, et al. Changing patterns of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol 2007;50:356-362.
31. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. J Clin Gastroenterol 2010;44:536-543.
32. 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.
33. Kim JY, Kim N, Park HK, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and eradication rate according to gastroduodenal disease in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;58:74-81.
34. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;57:221-229.
35. Kim MH, Kim HS, Park SY, Park CH, Choi SK, Rew JS. Analysis of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Gwangju, Chonnam provinces. Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2012;12:82-87.
36. An B, Moon BS, Kim H, et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains and its effect on *H. pylori* eradication rates in a single center in Korea. Ann Lab Med 2013;33:415-419.
37. Choi WJ, Do GW, Lee GH. Changes in the antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* strains isolated in tertiary medical institutions in Seoul. Korean J Med 2014;86:308-313.
38. Chung JW, Jung YK, Kim YJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1675-1680.
39. Park CS, Lee SM, Park CH, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. Am J Gastroenterol 2014;109:1595-1602.
40. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-1243.
41. Kim SJ, Kim JG, Jung K, et al. Antimicrobial resistance rate of *Helicobacter pylori* isolates and detection of mechanism of clarithromycin resistance. Korean J Med 2001;61:470-478.
42. Eun CS, Han DS, Park JY, et al. Changing pattern of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2003;38:436-441.
43. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: is it time to change? J Korean Med Sci 2014;29:704-713.
44. Lee SW, Kim HJ, Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. J Korean Med Sci 2015;30:1001-1009.
45. Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:56-65.
46. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a

- prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:504-509.
47. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015;21:351-359.
 48. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. A comparison between 15-day sequential, 10-day sequential and proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:917-924.
 49. Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012;18:2377-2382.
 50. Kim SY, Lee SW, Hyun JJ, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple "concomitant" therapy and 7-day standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:21-24.
 51. Bang CS, Kim YS, Park SH, et al. Additive effect of pronase on the eradication rate of first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Liver* 2015;9:340-345.
 52. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al; Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2014;46:980-984.
 53. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-1105.
 54. Lee H, Hong SN, Min BH, et al. Comparison of efficacy and safety of levofloxacin-containing versus standard sequential therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Dig Liver Dis* 2015;47:114-118.
 55. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, et al. Efficacy of moxifloxacin-based sequential therapy for first-line eradication of *Helicobacter pylori* infection in gastrointestinal disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:5032-5038.
 56. Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18: 180-186.
 57. Oh DH, Lee DH, Kang KK, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection compared with sequential therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29: 1171-1176.
 58. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al; Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group. Concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1361-1366.
 59. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-294.
 60. Yoon JH, Baik GH, Kim YS, et al. Comparison of the eradication rate between 1- and 2-Week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut Liver* 2012;6:434-439.
 61. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-186.e3; Discussion e12-e13.
 62. Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015;148: 719-731.e3.
 63. Kim JG, Kim BJ. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11: 13-20.
 64. Lee JY, Kim N. Future trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:158-170.
 65. Choi KD. Current trends of *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2015;15: 147-154.
 66. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:715-718.
 67. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2004;10:991-994.
 68. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:67-70.
 69. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
 70. Kim JS, Kim BW, Ham JH, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea: systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2013;7:546-551.
 71. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al; Taiwan *Helicobacter* Consortium. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205-213.
 72. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metro-nidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998; 3:54-58.
 73. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348: g3174.
 74. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol* 2014;49:1-8.
 75. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309197. [Epub ahead of print]