일본에서 헬리코박터 제균 치료

김광하^{1,2}

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Status of *Helicobacter pylori* Eradication in Japan

Gwang Ha Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Like Korea, Japan is one of the countries with the highest incidence of gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. However, the guidelines on *H. pylori* eradication differ between Japan and Korea. Since 2013, the indications for *H. pylori* eradication in Japan include all *H. pylori*-associated gastritis for prevention of gastric cancer and *H. pylori* dissemination. For first-line therapy, a standard triple therapy comprising of amoxicillin, clarithromycin, and a proton pump inhibitor is used for 1 week. However, the eradication rate has recently decreased owing to the increasing resistance of *H. pylori* to clarithromycin. For second-line therapy, a combination of amoxicillin, metronidazole, and a proton pump inhibitor is used for 1 week, but the eradication rate is still unacceptable ($\approx 90\%$). The main distinguishing aspects of eradication therapy in Japan are the low dose of antibiotics (especially clarithromycin), the short duration (7 days), the low resistance rate of *H. pylori* to metronidazole, the absence of a bismuth-based regimen, and the recent approval of potassium ion-competitive acid blocker for eradication therapy. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:4-10**)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Therapy; Drug resistance; Japan

서론

2013년 일본에서 *Helicobacter* 제균 치료 가이드라인이 새로 개정된 이후 *Helicobacter pylori*의 제균 치료 적응증은 국내 실정과 많은 차이가 나게 되었다.¹ 현재 국내에서의 *H. pylori* 제균 치료의 적응증은 (1) 소화성궤양, (2) 저위도 위 점막 연관림프조직(mucosa associated lymphoid tissue, MALT) 림프종, (3) 조기 위암의 내시경 절제 후 세 가지로, 국내 가이드라인에서도 기능성 소화불량증, 위축성 위염, 장상피화생, 특발성 혈소판감소성 자반증에 대해서도 제균 치료 필요성에 대해서 언급이 되고 있으나 아직까지 적응증에는 포함시키지 못하고 있는 실정이다. 이에 반해 일본에서는 2013년 위암 발생의 감소라는 큰 목표 하에 상기에 언급된 적응증 외에도 *Helicobacter* 연관성 위염이라는 광범위한 질환을 제균 치료의

적응증에 추가하여, 모든 *Helicobacter* 감염자를 치료할 수 있게 되었다.²

실제 임상에서 성공적인 *Helicobacter* 제균 치료를 위해서는 적절한 적응증 외에도 효과적인 제균 약제의 선택이 중요하다. 국내에서는 clarithromycin (CAM), metronidazole (MNZ) 및 퀴놀론계 항생제에 대한 높은 내성 빈도로 인해 순차 요법(sequential therapy)이나 동시 요법(concomitant therapy)과 같은 새로운 제균 요법에 대한 시도가 많지만, 이에 대해 아직까지 어려움이 많은 실정이다. 만약 국내와 가깝고 최근 모든 *Helicobacter* 감염자를 치료할 수 있게 된 일본에서의 제균 치료 상황을 파악할 수 있다면 새로운 제균 요법을 구상하는 데에 도움이 될 것이다. 이에 본문에서는 최근에 발간된 2016년 개정판 *H. pylori* 감염의 진단과 치료 가이드라인을 토대로 일본에서의 제균 치료 현황을 파악하여 국내와의 차이점을 살펴보고자 한다.

본론

1. *Helicobacter* 제균 치료의 적응증

*H. pylori*는 위 점막에 감염되어 위염(*H. pylori* 감염 위염)

Received: December 21, 2016 Revised: December 30, 2016 Accepted: December 30, 2016

Corresponding author: Gwang Ha Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2016.

을 유발한다. *H. pylori* 감염은 평생 지속되는 경우가 많으며, 위 점막의 만성 염증을 배경으로 위축성 위염, 위·십이지장 궤양, 위암, 위 MALT 림프종, 위 과형성성 폴립 등의 다양한 상부 소화관 질환이 발생할 수 있다. 그리고 *H. pylori* 감염은 위산 분비능 등 위 기능에도 영향을 주어 위 내 환경의 변화를 유발한다.^{3,4} 또한 특발성 혈소판 감소성 자반증과 소아 철 결핍성 빈혈 등 소화관 이외의 질환과의 관련성도 보고되고 있다.

일본에서의 *H. pylori* 감염자는 전체 인구의 약 35%로 이전에 비해 감소하고 있지만, 감염된 인구는 여전히 많다. *H. pylori* 감염 위염이 있다고 하더라도 감염자 모두에서 상기에 언급된 질환이 발생하는 것은 아니지만, 감염자는 질환 발병 위험이 높은 집단이다. 그리고 *H. pylori* 제균에 성공하면 조직학적 위염이 개선뿐만 아니라 위·십이지장 궤양 반흔이나 위암 등 *H. pylori* 관련 질환의 예방을 기대할 수 있다.⁵ 따라서 예방의학적 관점에서 보면 감염자 모두가 치료 대상이 될 수 있다.

일본에서는 2013년부터 *H. pylori* 감염 위염이 보험 병명으로 인정받았다. 즉, *H. pylori* 감염증과 거의 같은 의미로 될 *H. pylori* 감염 위염이 하나의 질환으로 인정되어 *H. pylori* 관련 질환의 진단 및 치료가 일괄적으로 실제 임상에서 가능하게 되었다. 이로 인해 *H. pylori* 감염과 연관이 있는 다양한 질환의 치료 및 예방에 영향을 미쳐 일본에서 가장 큰 의학 과제인 위암 예방에도 막대한 기여가 이루어질 가능성이 높다. 현재 일본의 2016년 개정판 *H. pylori* 감염의 진단과 치료 가이드라인에서 제시하고 있는 제균 치료의 적응증은 Table 1과 같다.

2. *H. pylori* 표준 제균 요법

현재 일본에서는 *H. pylori*의 표준 1차 제균 요법으로 양자 펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 또는 칼륨이온 경쟁적 위산분비억제제(potassium ion-competitive acid blocker, P-CAP)+amoxicillin (AMPC)+CAM 세 가지 종류의 약물을 하루 2번씩 7일간 투여하고 있다. 현재 일본에서 사용되고 있는 PPI와 P-CAP에 따른 1차 제균 요법의 성공률은 Table 2와 같다.⁶⁻¹² 제균 성적은 임상 시험의 시기, 조건 등이 다르기 때문에 직접 비교는 어렵지만 PPI의 종류에 따른 제균 치료의 효과는 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{13,14}

하지만 일본에서도 우리나라와 비슷하게 CAM 내성이 증가하고 있으며, 이를 극복하기 위한 방편으로 새로운 위산분비억제제인 P-CAP을 PPI 대신 1차 제균 치료에 사용했을 경우 intention-to-treat (ITT) 분석에서 vonoprazan을 사용한 경우 제균 성공률은 92.6%로, lansoprazole을 사용했을 시의 제균 성공률 75.9%보다 유의하게 높았다.¹¹ 또한 score-matching법을 사용한 vonoprazan과 PPI의 비교 연구에서도 ITT 분석 시 vonoprazan의 제균 성공률은 89.1%로, PPI 사용시의 제균 성공률 70.9%보다 유의하게 높았다.¹²

일본에서의 표준 2차 제균 요법은 PPI 또는 P-CAP+AMPC+MNZ 세 가지 종류의 약물을 하루 2번씩 7일간 투여하는 것이다. 일본에서는 bismuth제가 없기 때문에 bismuth제를 포함한 사제 요법이 없다. 현재 일본에서 사용되고 있는 PPI와 P-CAP에 따른 2차 제균 요법의 성공률은 Table 3과 같다.^{11,15}

부가적으로 제균 성공률을 높이기 위해서는 환자의 복용 순

Table 1. Indications of *Helicobacter pylori* Eradication in Japan

Strongly recommended	Probably associated diseases with <i>H. pylori</i> infection
<ul style="list-style-type: none"> • <i>H. pylori</i>-related chronic gastritis • Gastric ulcer, duodenal ulcer • Early gastric cancer after endoscopic resection • Gastric MALT lymphoma • Hyperplastic polyp • Functional dyspepsia • Gastroesophageal reflux disease • Idiopathic thrombocytopenic purpura • Iron deficiency anemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronic urticaria • Cap polyposis • Diffuse large B-cell lymphoma • Rectal MALT lymphoma • Parkinson's syndrome • Alzheimer's disease • Diabetes mellitus

MALT, mucosa associated lymphoid tissue.

Table 2. Eradication Rate of First-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Infection according to the Acid Blocker in Japan

	Lansoprazole	Omeprazole	Rabeprazole	Esomeprazole	Vonoprazan
Eradication rate (%) ^a	83.7~91.1 ⁶	78.8 ⁷	85.7~89.0 ⁸	67.5~69.4 ^{9,10}	89.1~92.6 ^{11,12}

^aBy intention-to-treat analysis.

Table 3. Eradication Rate of Second-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Infection according to the Acid Blocker in Japan

	Lansoprazole	Omeprazole	Rabeprazole	Esomeprazole	Vonoprazan
Eradication rate (%) ^a	84.8~93.4 ¹⁵	92.4~92.9 ¹⁵	91.6~92.9 ¹⁵	83.9 ¹⁵	98.0 ¹¹

^aBy intention-to-treat analysis.

응도를 높이는 것도 중요한데, 일본에서는 1차 및 2차 제균 치료 약제를 복용이 간단하도록 팩 형태로 만들어 환자의 복용 순응도를 높이려는 시도도 시행되고 있다.

3. 제균 치료의 현 상황

효율적인 제균 요법을 위해서는 높은 제균율을 기대할 수 있는 약제가 선택되어야 하며, 보편적으로 90% 이상의 제균율을 얻을 수 있는 약제의 조합이 권장되고 있다.¹⁶ 현재 전세계적으로는 PPI와 두 가지 종류의 항생제를 사용한 삼제 요법 외에도 최근에는 순차 요법과 동시 요법에 대한 보고가 많지만, 일본에서는 이에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

최근에 들어서 일본에서도 CAM 내성균 빈도가 30% 정도까지 증가되고 있어 표준 1차 제균 요법의 제균율이 감소하고 있다.¹⁷ 그러므로 CAM 내성이 있는 경우에는 1차 제균 요법에 CAM을 사용해서는 안 된다는 것이 일본 소화기병학회에서 제시되고 있다. CAM 감수성균이라면 PPI+AMPC+CAM 요법에도 90% 이상의 제균율을 기대할 수 있지만, CAM 내성균이 있는 경우는 40~60% 정도로 제균율이 저하된다. 그리고 좀더 강력한 위산분비억제제인 P-CAB을 사용하더라도 제균 성공률이 80% 정도로 만족스럽지 못한 실정이다.^{8,11} 이러한 상황에서 1차 제균 요법으로 PPI+AMPC+CAM 요법과 PPI+AMPC+MNZ 요법을 비교한 다기관 전향적 연구에서 ITT 분석 시 PPI+AMPC+CAM 요법의 제균율은 73.3%, PPI+AMPC+MNZ 요법의 제균율은 90.6%로 PPI+AMPC+MNZ 요법을 사용하는 경우가 유의하게 제균율이 높았다.¹⁸ 그러므로 *H. pylori*의 CAM 내성을 알 수 없는 경우는 PPI+AMPC+MNZ 요법이 우선적으로 고려되어야 하지만, 아직까지 일본 내에서 보험 등재가 되지 않고 있다는 제한점이 있다. 한편 CAM 내성 유무를 사전에 검사하여 CAM 감수성균에 대해서는 CAM을 사용하고, CAM 내성균에 대해서는 MNZ를 사용하면 94.3%의 제균 성공률을 이룰 수 있다고 알려져 있다.¹⁹

지금까지의 일본의 자료를 종합해보면 1, 2차 제균 요법으로 어느 정도 만족할 수준의 제균율을 보인다고 생각된다. 하지만 일본에서도 국내처럼 다양한 항생제 사용률이 있는 환자의 증가로 인해 각종 항생제에 내성을 가지는 균주도 증가할 것이라고 충분히 예상가능하기 때문에 *H. pylori*의 제균 치료에 있어서도 가능한 한 항생제 감수성 시험을 실시한 뒤 적절한 항생

제를 선택하는 것이 바람직할 것이다.

4. *H. pylori*의 항생제 내성

CAM 내성을 가진 *H. pylori* 비율의 증가로 인해 표준 1차 요법인 PPI+AMPC+CAM에 의한 제균율이 감소되고 있다. 또한 1차 제균 치료에서 CAM을 포함한 제균 요법에 실패한 경우 CAM 내성 획득이 보고되어 있어^{17,20} 불충분한 제균 요법을 실시하는 것은 내성균의 출현을 증가시키는 것으로 생각된다. 1차 제균 요법이 보험 등재된 2000년에는 CAM 내성률이 7.1%였으나, 일본 *Helicobacter* 학회가 정기적으로 실시하고 있는 전국 규모의 내성균 감시의 결과는 2002년도 18.9%, 2003년도 21.1%, 2010~2011년도 31%, 2013~2014년도에는 38.5%까지 증가되고 있는 실정이다.²¹

PPI+AMPC+CAM 요법에 의한 1차 제균 치료 실패 후에는 2013~2014년의 조사에서 CAM 내성 비율은 83.3%로 80%를 초과하고 있다.²¹ MNZ에 일차 내성률은 3% 정도이지만, PPI+AMPC+CAM 요법에 의한 1차 제균 치료 실패 후에는 13.3%로 다소 상승하며, PPI+AMPC+MNZ 요법에 의한 2차 제균 치료 실패 후에는 52.4%까지 증가된다. AMPC에 대한 내성균의 빈도는 2013~2014년의 조사에서도 0.6%로 낮지만, 중등도 내성은 있는 실정이다. 이른바 비감수성 빈도까지 포함하면 AMPC에 대한 내성균의 빈도는 제균 전 16.9% 정도, PPI+AMPC+CAM 요법에 의한 1차 제균 치료 실패 후에는 29.7%, PPI+AMPC+MNZ 요법에 의한 2차 제균 치료 실패 후에는 51.1%까지 상승한다고 알려져 있다.²² Levofloxacin (LVFX)에 대한 내성률은 40% 정도이며,^{22,23} 3차 제균 증례에서 sitafloxacin (STFX)에 대한 내성률은 7.7%로 알려져 있다.²⁴

5. *H. pylori* 제균 요법의 치료 기간

현재 일본에서의 *H. pylori* 제균 요법의 치료 기간은 1차 및 2차 제균 요법 모두 7일이다. AMPC 750 mg 1일 2회+CAM 400 mg 1일 2회를 5일간 투여했을 때와 7일간 투여했을 때를 비교하면, 제균율은 각각 66%와 84%로, 5일간 투여했을 때가 유의하게 낮았다.²⁵ CAM 감수성균 감염의 경우는 lansoprazole 30 mg 1일 2회+AMPC 500 mg 1일 4회+CAM 200 mg 1일 2회 5일간 투여 시와 7일간 투여 시를 비교했을 때 제균율은 각각 75%와 93%로, 5일간 투여 시가 유의하게 낮았다.²⁶ 한

편 7일 요법과 14일 요법을 비교한 메타 분석에서는 14일 요법으로 제균율이 향상된다는 보고와 반대로 차이가 없다는 보고도 있지만,^{27,28} 2주 치료는 부작용의 빈도가 증가한다는 단점이 있다.²⁸

6. 제균 요법에서 CAM의 용량

현재 일본에서 보험 적용에서의 CAM의 용량은 200 mg 또는 400 mg 1일 2회이지만, 1차 제균 요법에서 CAM 200 mg 1일 2회와 400 mg 1일 2회 사이에 제균율에 차이가 없기 때문에²⁹⁻³¹ 일반적으로 200 mg 1일 2회가 추천되고 있다. 최근 vonoprazan 20 mg 1일 2회+AMPC 750 mg 1일 2회+CAM 200 mg 1일 2회 또는 CAM 400 mg 1일 2회 투여를 비교 시에도 제균율은 93.3%와 91.9%로 차이가 없었다.¹¹

부작용에 대해서는 CAM 200 mg 1일 2회와 400 mg 1일 2회에서는 차이가 없다고 알려져 있지만,³² 400 mg 1일 2회 투여 시 설사와 미각 이상 등의 부작용이 증가한다는 보고도 있다.²⁹ 실제 rabeprazole+AMPC+CAM 요법의 대규모 시판 후 조사에서 부작용이 발생한 3,789명을 분석한 결과 CAM의 용량이 많은 경우 부작용의 빈도가 유의하게 증가되었다.³³

이상의 결과를 종합해보면 CAM는 200 mg 1일 2회와 400 mg 1일 2회 투여 사이에 제균율은 차이가 없지만, 400 mg 1일 2회 투여가 200 mg 1일 2회 투여 시보다 부작용의 빈도가 높아질 위험이 있기 때문에 현재 일본에서는 200 mg 1일 2회 투여가 권장되고 있다.

7. 제균에 사용되는 위산분비억제제

제균에 사용되는 항생제에 감수성을 높이거나 위장에서의 항생제의 안정화를 위해서는 위산을 충분히 억제하는 것이 중요하며, 현재 일본에서는 PPI 제제로는 lansoprazole, omeprazole, rabeprazole, esomeprazole이, P-CAB 제제로는 vonoprazan이 사용되고 있다.

*H. pylori*는 위 내 pH가 높을수록 증식기에 들어가게 되어 AMPC와 같은 항생제에 감수성을 가지게 되며,³⁴ *H. pylori*의 항생제에 대한 감수성을 높이기 위해서는 위산분비억제제가 필요하다.³⁵ 또한 위 점액 내 CAM의 농도도 PPI의 병용으로 상승한다. 실제로 PPI의 용량이 높을수록 제균율이 높아짐이 메타 분석에서 증명되었다.³⁶

PPI의 혈중 농도 및 위산 분비 억제 효과는 PPI의 주요 대사 효소인 CYP2C19 유전자 다형성의 영향을 받기 때문에 CYP2C19의 extensive metabolizer (EM)에서 제균율이 감소된다.^{37,38} 일본에서 CYP2C19의 EM의 빈도는 35% 정도이며, 이러한 경우 PPI의 중량³⁹ 또는 H₂ 수용체 길항제의 병용⁴⁰으로 제균율을 개선시킬 수 있다. 한편 vonoprazan의 위산 분비 억제 효과는 CYP2C19 유전자

다형성의 영향을 받지 않아 제균율도 CYP2C19 유전자 다형성의 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다.¹¹

8. 3차 제균 치료(구제 요법)

아직 일본에서도 아직 보험 급여가 되는 공식적인 3차 제균 요법은 없지만, STFX를 사용한 삼제 요법과 고용량의 PPI+AMPC 요법을 주로 사용하고 있다. 최근에는 2차 제균 치료에 실패한 경우 3차 제균 요법으로 먼저 PPI+AMPC+STFX를 우선적으로 추천되고 있다.^{41,42} 초기에는 LVFX를 중심으로 한 퀴놀론계 항생제를 사용한 제균율에 대한 보고가 있었으나, 최근에는 새로운 세대의 퀴놀론계 항생제의 사용 빈도 증가로 인해 내성균이 증가하여 제균율이 감소되고 있다.⁴³

3차 제균 치료에 있어서 PPI+AMPC+LVFX 요법과 PPI+AMPC+STFX 요법의 비교 연구에서 제균율은 각각 43.1%와 70.0%로 STFX를 사용한 경우가 유의하게 높았다.²⁴ 또한 LVFX에 대한 내성률은 57.0%인데 반해 STFX에 대한 내성률은 7.7%로 낮아서 LVFX 내성이 있는 경우도 STFX가 유효하다. 최근에는 PPI+STFX+MNZ 요법도 일부에서 사용되고 있다.^{42,44}

고용량 PPI+AMPC 요법은 AMPC이 시간의존성의 항생제이기 때문에 내복 횟수를 늘리고 또한 PPI도 투여 횟수를 늘려 위산을 더욱 강력하게 억제하여 AMPC의 제균 효과를 극대화시키려는 제균 요법이다.^{24,45} 이 방법은 CAM과 MNZ 모두에 내성균이 있는 경우 적절하게 사용할 수 있지만, 일본에서는 제균 성공률은 높지 않다.

9. 페니실린 알레르기 환자에서의 제균 요법

페니실린 알레르기가 있는 환자에서의 제균 요법은 페니실린계 항생제(AMPC 등)를 포함하지 않는 조합의 제균 요법이 필요하다. 우선 일본에서는 CAM 및 MNZ는 제균 치료제로 보험 급여 인정을 받고 있기 때문에 PPI 1일 2회+CAM 200 mg/400 mg 1일 2회+MNZ 250 mg 1일 2회 7일 요법이 추천된다.⁴⁶ 그러나 CAM 내성이 있는 경우는 제균율이 감소되며, 페니실린 알레르기 환자에서는 통상 페니실린 이외의 항생제를 사용하는 경우가 많기 때문에 CAM 내성 빈도가 높으므로 주의가 필요하다.

이외에도 페니실린 알레르기 환자에 대해서는 PPI 1일 2회+STFX 100 mg 1일 2회+MNZ 250 mg 1일 2회 7일 요법⁴⁷ 또는 PPI 1일 2회+minocycline 100 mg 1일 2회+MNZ 250 mg 1일 2회 7일 요법⁴⁸이 사용가능하며, 이 두 요법은 2차 제균 치료 실패 후 구제 요법으로 이용될 수 있지만 모두 보험 적용 외이므로 사전에 환자에서 설명 후 충분한 동의를 얻는 것이 필요한 실정이다.

Fig. 1. Strategy for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. PPI, proton pump inhibitor; AMX, amoxicillin; CLR, clarithromycin; MET, metronidazole.

결론

2016년 개정판 *H. pylori* 감염의 진단과 치료 가이드라인을 토대로 일본에서의 제균 치료 현황을 국내 현황과 비교해보면 가장 큰 특징은 제균 치료 적응증의 대상이 *H. pylori* 감염 위염을 가진 모든 사람으로 확대된 점이다. 표준 제균 요법으로 아직까지 전통적인 항생제(AMPC, CAM, MNZ)의 조합을 사용하고 있으며, 현재 일본 보험 급여 하의 제균 요법 치료 단계와 제균 성공률은 Fig. 1과 같다. 추가적으로 제균 치료 측면에서의 일본의 특징을 요약하면 (1) 제균 치료에 사용되는 항생제, 특히 CAM 용량이 적으며, (2) 치료 기간이 7일로 짧고, (3) MNZ의 내성률이 낮으며, (4) bismuth제를 포함한 사제 요법이 없고, (5) 순차 요법이나 동시 요법과 같은 새로운 제균 요법에 대한 자료가 거의 없으며, (6) 최근에는 PPI 외에도 P-CAP을 제균 치료에 사용할 수 있게 되었다는 점이다. 이와 같이 가까운 일본에서도 제균 치료 현황은 국내 실정과 많이 다르므로, 서구 및 다른 동양 지역에서 발표되는 제균 치료 요법을 무작정 받아들이기보다는 국내 실정을 감안한 우리 나라만의 제균 요법을 제정하는 것이 무엇보다 중요하다고 하겠다.

REFERENCES

1. Lee SY. New guidelines for *Helicobacter pylori* treatment: comparisons between Korea and Japan. Korean J Gastroenterol 2014;63:151-157.
2. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. Int J Cancer 2013;132:1272-1276.
3. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995;109:681-691.
4. Iijima K, Koike T, Abe Y, Ohara S, Nakaya N, Shimosegawa T. Time series analysis of gastric acid secretion over a 20-year period in normal Japanese men. J Gastroenterol 2015;50:853-861.
5. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.
6. Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. Helicobacter 2001;6:254-261.
7. Kuwayama H, Luk G, Yoshida S, et al. Efficacy of a low-dose omeprazole-based triple-therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication independent of cytochrome P450 genotype: the Japanese MACH study. Clin Drug Investig 2005;25:293-305.
8. Kuwayama H, Asaka M, Sugiyama T, et al. Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a large-scale study in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1105-1113.
9. Nishida T, Tsujii M, Tanimura H, et al. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. World J Gastroenterol 2014;20:4362-4369.
10. Saito Y, Serizawa H, Kato Y, et al. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. World J Gastroenterol 2015;21:13548-13554.
11. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, dou-

- ble-blind study. *Gut* 2016;65:1439-1446.
12. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:949-956.
 13. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Interleukin-1beta genetic polymorphism influences the effect of cytochrome P 2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2403-2408.
 14. Inaba T, Mizuno M, Kawai K, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:748-753.
 15. Asaoka D, Nagahara A, Matsuhisa T, et al. Trends of second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in Japan: a multicenter study in the Tokyo metropolitan area. *Helicobacter* 2013;18:468-472.
 16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
 17. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45:4006-4010.
 18. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:468-471.
 19. Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, et al. Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 2:S171-S174.
 20. 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.
 21. Hashinaga M, Okimoto T, Kodama M, et al. Count report-of present conditions-2013-2014 year resistant bacteria surveillance of drug-resistant *Helicobacter pylori* in our country. *Jap J Helicobacter Res* 2016;17:45-49.
 22. Kobayashi T, Ikeda F, Murakami K, et al. Count report of the present conditions 2010-2011 year resistant bacteria surveillance of drug-resistant *Helicobacter pylori* in our country. *Jap J Helicobacter Res* 2013;14:102-106.
 23. Yamade M, Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Kodaira C, Furuta T. Resistance of *Helicobacter pylori* to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1457-1461.
 24. Murakami K, Furuta T, Ando T, et al. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2013;48:1128-1135.
 25. Isomoto H, Furusu H, Morikawa T, et al. 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1619-1623.
 26. Ogura K, Yoshida H, Maeda S, et al. Clarithromycin-based triple therapy for non-resistant *Helicobacter pylori* infection. How long should it be given? *Scand J Gastroenterol* 2001;36:584-588.
 27. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-562.
 28. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD008337.
 29. Miwi H, Murai T, Sato K, et al. Comparison of the efficacy of 400mg and 800mg of clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2000;35:536-539.
 30. Higuchi K, Takeuchi T, Uedo N, et al. Efficacy and safety of 1-week *Helicobacter pylori* eradication therapy and 7-week rebamipide treatment after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer in comparison with 8-week PPI standard treatment: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Gastric Cancer* 2015;18:612-617.
 31. Kihira K, Satoh K, Saifuku K, et al. Rabeprazole, amoxicillin and low- or high-dose clarithromycin for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1083-1087.
 32. Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2006;26:403-414.
 33. Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47:276-283.
 34. Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, Sachs G, Scott DR. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:972-979.
 35. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
 36. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:868-877.
 37. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokin* 2005;20:153-167.
 38. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:465-480.

39. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. Clin Pharmacol Ther 2007;81:521-528.
40. Okudaira K, Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Miura S. Concomitant dosing of famotidine with a triple therapy increases the cure rates of *Helicobacter pylori* infections in patients with the homozygous extensive metabolizer genotype of CYP2C19. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:491-497.
41. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:487-493.
42. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Efficacy of 10-day sitafloxacin-containing third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori* strains containing the gyrA mutation. Helicobacter 2016;21:286-294.
43. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. Dig Liver Dis 2007;39:1001-1005.
44. Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Uotani T, Furuta T. High *Helicobacter pylori* cure rate with sitafloxacin-based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:477-483.
45. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. The dual therapy with 4 times daily dosing of rabeprazole and amoxicillin as the 3rd rescue regimen for eradication of *H. pylori*. Hepatogastroenterology 2010;57:1314-1319.
46. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. Dig Liver Dis 2010;42:287-290.
47. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al. Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin using triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin. Intern Med 2014;53:571-575.
48. Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:262-267.