Helicobacter pylori 일차 표준 삼제요법: 양성자펌프억제제 복용방법에 따른 제균성적 비교

이승주, 임윤정, 홍석보, 남지형, 장동기, 강현우, 김재학, 이준규, 고문수, 이진호

동국대학교일산병원 소화기내과

Standard First-line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: A Comparison of Eradication Rates Based on Timing of Administration of Proton Pump Inhibitors

Seong Ju Lee, Yun Jeong Lim, Seok Bo Hong, Ji Hyung Nam, Dong Kee Jang, Hyoun Woo Kang, Jae Hak Kim, Jun Kyu Lee, Moon-Su Koh, Jin Ho Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Background/Aims: Recent Korean studies performed over the past few decades have shown diminishing efficacy and unacceptability of clarithromycin-based triple therapy as first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection, based on evidence of a declining eradication rate. Triple therapy continues to be used as first-line eradication therapy despite concerns regarding high clarithromycin resistance among Koreans. Patient compliance and acid suppression are important factors associated with the *H. pylori* eradication rate. We investigated whether regular administration of a proton pump inhibitor (PPI) 30 minutes before a meal can improve the eradication rate.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the data of 316 patients who were treated with first-line triple therapy (PPI, amoxicillin, and clarithromycin) for *H. pylori* infection between January 2012 and September 2017. Patients were divided into 2 groups based on the time of administration of the PPI (group A: before a meal, group B: after a meal). The urea breath test was performed 4~6 weeks after eradication of infection.

Results: Notably, 249 patients (78.8%, 249/316) showed successful eradication. The eradication rates in groups A and B were 87.5% (49/56 patients) and 76.9% (200/260 patients), respectively. We observed that regular administration of PPI before meals improved the eradication rate ($P=0.079$).

Conclusions: We observed that although clarithromycin-based triple therapy was associated with an overall eradication rate <80%, regular PPI administration before meals improved the eradication rate. Regular PPI administration before meals and effective education to improve patient compliance could improve the eradication rate through maximal acid suppression. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2018;18:115-119)

Key Words: Eradication; *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitors; Triple therapy

서론

*Helicobacter pylori*는 위암의 주요 원인이며, 그 외에도 만성위염, 소화성 궤양, 위점막연관 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)도 유발한다. *H. pylori* 감염을 치료하면 이들 질병의 발생과 재발을 억제하는 것으로 알려져 있다.¹ *H. pylori*의 국내 유병률은 1998년도 66.9%에서 2005년도 59.6%로 유의하게 감소하였으나,² 최근 제균 치료 성공률

또한 감소 추세로, 표준 삼제요법의 제균율은 80% 이하로 보고되었다.³ *H. pylori* 제균율에 영향을 주는 것으로 항생제의 내성이 가장 중요하다고 알려져 있으며, 이 외에도 환자의 약물 순응도, 위산의 농도 유지, 약물의 사용기간, 기저 질환 등이 있다.⁴⁻⁶ *H. pylori* 제균을 위한 항생제가 작용하기 위해서는 위산 분비의 억제가 필요하며, 올바른 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)의 복용과 복용 순응도가 제균율 향상에 중요하다.⁷⁻¹¹ 최근 *H. pylori* 제균을 감소가 우리나라에서 clarithromycin 내성 *H. pylori* 증가로 인한 것으로 생각되고 있으나,¹²⁻¹⁴ 일차 제균 치료로 clarithromycin을 포함한 삼제요법이 주로 처방되고 있다. 본 연구는 일차 제균 치료로 clarithromycin을 포함한 삼제요법의 제균율을 향상시키기 위해 PPI의 식전 복용과 복용 순응도 증가가 도움이 되는지 알아보

Received: December 4, 2017 Revised: January 31, 2018 Accepted: February 1, 2018

Corresponding author: Yun Jeong Lim
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea
Tel: +82-31-961-7133, Fax: +82-31-961-9339, E-mail: limyj@dongguk.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3279-332X>

Copyright © 2018 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.

기 위해 PPI의 식전과 식후 복용에 따른 제균율의 차이를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2012년도 1월부터 2017년도 9월까지 단일 기관에서 신속 요소분해효소 검사(rapid urease test), 조직검사(Giemsa stain), 요소호기검사 중 하나에서 *H. pylori* 양성으로 판정된 위염, 소화성 궤양, 조기 위암, 변연부 B세포 림프종 환자 중 일차 제균 요법을 받고 4~6주가 지나 요소호기검사를 시행 받은 환자(1,789명)의 의무 기록을 토대로 후향적으로 분석하였다. 요소호기검사를 시행한 총 1,789명 중 치료 전 *H. pylori* 양성 확인이 불분명한 환자 65명을 제외하고 1,724명의 환자 중 복용방법과 복용기간이 명확한 316명을 최종 연구 대상으로 하였다. PPI 복용시점에 따라 두 군으로 나누었으며, PPI를 식전에 복용한 군(56명), 식후에 복용한 군(260명)이었다. PPI 식전 복용군은 PPI의 식전 복용 필요성과 식후 항생제 복용시간, 간격에 대한 복약 지도가 복약 설명서와 함께 처방 의사에 의해 이루어졌다. 본 연구는 동국대학교일산병원 임상연구윤리위원회의 심의에서 승인되었다(IRB no. 2017-11-003-001).

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population

Characteristic	PPI use before meal (n=56)	PPI use after meal (n=260)	P value
Gender			0.215
Male	29 (51.8)	158 (60.8)	
Female	27 (48.2)	102 (39.2)	
Age (yr)	52±13	50±13	0.686
Underlying disease			0.832
Hypertension	5 (8.9)	20 (7.7)	
Diabetes mellitus	5 (8.9)	15 (5.8)	
Gastric disease			0.816
Gastritis	26 (46.4)	111 (42.7)	
Peptic ulcer	29 (51.8)	138 (53.1)	
Early gastric cancer	1 (1.8)	10 (3.8)	
MALToma	0 (0)	1 (0.4)	
Social history			0.319
Alcohol	15 (26.8)	45 (17.3)	
Smoking	8 (14.3)	23 (8.8)	
PPI			<0.001
Esomeprazole	3 (5.4)	90 (34.6)	
Lansoprazole	1 (1.8)	34 (13.1)	
Pantoprazole	37 (66.1)	30 (11.5)	
Rabeprazole	15 (26.8)	106 (40.8)	

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. PPI, proton pump inhibitor; MALToma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

2. 방법

대상 환자들은 일차 삼제요법으로 PPI, amoxicillin 1.0 g, clarithromycin 500 mg을 1일 2회 2주 복용하였다. PPI는 esomeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg 혹은 rabeprazole 20 mg을 복용하였다. 식전 복용군은 PPI만 식전 30분에 복용하고 다른 약물은 식후 30분 후 복용하였고, 식후 복용군은 복용 간편성을 위해 PPI를 식후 다른 약물과 같이 복용하였다. *H. pylori* 제균 치료의 적응증은 만성위염, 소화성 궤양, 조기위암의 내시경적 절제술 후, 위 MALT 림프종이었다.

3. 통계

모든 통계 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 연령은 평균과 표준편차로 기술하였고, 그 이외의 자료는 환자의 수 또는 퍼센트로 기술하였다. Chi-square test, t-test를 이용하여 두 군의 특성을 분석하고 비교하였다. *P*값 0.05 이하를 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 환자의 특성

평균 연령은 PPI 식전 복용군이 52±13세, 식후 복용군이 50±13세로 식전 복용군의 평균 연령이 높았으나 두 군 간의 통계적 유의한 차이는 없었다(*P*=0.686). 성별, 당뇨, 고혈압 등 기저질환과 흡연, 음주 등 사회력은 양 군 간의 차이가 보이지 않았다. 제균 치료 대상에서 소화성 궤양이 가장 많았으며, 양 군에서 각 질환의 분포에 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1).

Fig. 1. *Helicobacter pylori* eradication rates associated with the use of triple therapy based on the time of administration of the proton pump inhibitor (PPI).

Fig. 2. Annual eradication rates observed between January 2012 to September 2017 with the use of first-line triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection.

Fig. 3. *Helicobacter pylori* eradication rate based on gastric diseases. EGC, early gastric cancer; MALToma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

2. 제균 치료성적

연구 대상 전체의 *H. pylori* 제균율은 78.8% (249/316)였다. PPI 식전 복용군은 87.5% (49/56), 식후 복용군은 76.9% (200/260)로 식전 복용군의 *H. pylori* 제균율이 높게 나타났으나 유의하지는 않았다($P=0.079$, Fig. 1). 대상환자의 연도별 제균율은 2012년도 71.8%, 2014년도 80.0%, 2016년도 75.5%, 2017년도 87.5%로 유의한 제균율의 차이는 보이지 않았지만($P=0.496$, Fig. 2), PPI 식전 복용이 이루어졌던 2017년도에는 제균율이 87.5%로 높게 나타났다. 기저 위 질환(만성위염, 소화성 궤양, 위암, 위 MALT 림프종)에 따른 제균율을 보면 위염이 77.4%, 소화성 궤양 80.2%, 위암 81.8%, 위 MALT 림프종 0%로 위암, 소화성 궤양에서 위염을 가진 환자보다 제균율이 높고, 위 MALT 림프종의 제균율이 가장 낮았다. 그러나 기저 위 질환의 차이에 따른 유의한 제균율의 차이는 보이지 않았다($P=0.246$, Fig. 3). PPI 복용방법에 따라 각각의 기저 위 질환에

Table 2. *Helicobacter pylori* Eradication Rate of Gastric Diseases according to Time of PPI Use

Gastric diseases	Eradication rate (%)		P value
	PPI before meal	PPI after meal	
Peptic ulcer	26/29 (89.7)	108/138 (78.3)	0.161
Gastritis	22/26 (84.6)	84/111 (75.7)	0.327
Early gastric cancer	1/1 (100.0)	8/10 (80.0)	0.621
MALToma	0/0 (0)	0/1 (0)	

Values are presented as number/total number (%).

PPI, proton pump inhibitor; MALToma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

서 소화성 궤양 식전 복용군이 89.7% (26/29), 식후 복용군이 78.3% (108/138), 위염 식전 복용군 84.6% (22/26), 식후 복용군 75.7% (84/111), 그리고 위암 식전 복용군 100.0% (1/1), 식후 복용군 80.0% (8/10)로 유의하지는 않았지만 식전 복용군이 식후 복용군에 비해 제균율이 높았다. 위 MALT 림프종은 대상자가 식후 복용군에만 있었으며, 제균에 실패하였다(Table 2).

고 찰

본 연구 결과 2012년도 1월부터 2017년도 9월까지 제균율은 78.8%로 최근 국내 제균율 메타 분석과 유사한 80% 미만의 낮은 제균율을 보였다.³ 위염, 소화성 궤양, 위암 등을 일으키는 *H. pylori*의 균주의 차이에 의해 *H. pylori* 제균율의 차이가 있을 것으로 생각된다. 비궤양성 기능성 소화불량에 비해 소화성 궤양 환자에서 혈관투과성의 증가로 항생제 투과력이 증가하여 제균율이 높다는 보고가 있으나 유의성은 없었으며,^{15,16} 본 연구에서도 소화성 궤양이 위염에 비해 제균율이 높았으나 유의하지는 않았다.

최근 *H. pylori*의 유병률은 감소하고 있으나, 미국(35.36%), 일본(51.7%)과 비교할 때 아직 우리나라는 높은 *H. pylori* 감염 유병률(54%)을 보이며, 10만 명당 41.8명의 위암 발생률로 다른 나라에 비해 위암 발생률이 높다.^{2,17-19} *H. pylori* 예방 접종은 아직 개발되지 않은 상황이며, 높은 *H. pylori* 유병률과 위암 발생률을 가지는 국내의 상황에서 일차 삼제요법의 *H. pylori*의 제균율 감소는 국민 건강에 위협을 주는 어려운 당면 문제이다.²⁰ *H. pylori*의 제균율 감소에 있어 항생제 내성이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{4,6} Dual priming oligonucleotide-polymerase chain reaction 검사에서 내성이 없는 *H. pylori*군에서 일차 삼제요법의 제균율은 97.4%였다.²¹ 본 연구는 *H. pylori* 제균율 향상을 위해 항생제 내성을 제외한 다른 원인들의 교정으로 *H. pylori* 제균율이 향상될 수 있는지에 대해 가능성을 염두에 두고 진행하였다. 삼제 치료 복용기간이 2

주로 증가되면 1주보다 제균율이 향상되었다는 일부 보고가 있으나,²²⁻²⁶ 2011년부터 2014년까지 *H. pylori* 치료를 한 환자를 대상으로 시행한 본 기관에서의 연구에서는 삼제요법 복용기간이 1주인 그룹(332명)과 2주인 그룹(179명)을 비교하였을 때 치료기간에 따른 제균율의 차이는 없었다.²⁷ 위산 농도의 억제제가 *H. pylori* 제균에 중요하므로 국내에 보고된 제균율에 관한 문헌을 고찰했으나 정확한 PPI 복용방법(식전, 식후)에 대한 기술이 거의 없어 PPI 복용방법에 따른 제균율의 차이를 알기 어려웠다. 본 연구는 단일 기관에서 PPI 식전, 식후 복용 시기에 차이에 따른 제균율의 차이를 분석하였다.

제균 치료에서 사용되는 항생제는 세포벽의 합성을 억제하거나, 단백질 합성에 관여한다. Marcus 등⁸의 연구에서 보면 pH가 3 미만일 경우에는 항생제의 작용이 떨어졌다. pH 3 미만에서는 *H. pylori*의 세포 분열이 저하되고, pH 3에서 pH 6 사이에서 세포 분열의 활성이 높아지는 것이 원인이다. 위산의 농도가 유지되어 *H. pylori* 세포 분열의 활성이 높아져야 항생제의 효율이 좋다. PPI를 복용하는 것은 위산 농도를 항생제가 효율적으로 작용할 수 있는 상태로 유지를 해주는 것이다. PPI를 식사 30분 전에 복용하면 하루 한 번일 경우 최대 산 분비량의 약 66%를 억제하며, 아침과 저녁 식사 30분 전에 복용하면 약 80%를 억제한다.²⁸ Furuta 등²⁹의 연구에서 lansoprazole과 rabeprazole의 식전 복용 및 식후 복용을 비교하였다. 이 연구는 식전 PPI를 복용하는 것이 효과가 좋다는 점과 미국이나 유럽과는 다르게 일본에서는 식후에 처방을 한다는 것에 대한 문제점을 생각하고 진행하였다. 연구 결과, lansoprazole은 식전 복용 시 위산 억제능력이 유의하게 높았으며, rabeprazole은 양군에서 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서 식전 복용군의 제균율이 높게 나타났고, 이것은 위산의 억제가 적절히 이루어져, 항생제의 효율이 좋아졌기 때문이라고 생각한다.

Maastricht V에서는 clarithromycin 내성률이 15% 초과인 지역에서는 항생제 감수성 검사 없이 clarithromycin을 기본으로 한 1차 치료를 사용하지 않을 것을 권고했다.³⁰ 우리나라 단일 기관에서 연구된 clarithromycin 내성률은 2003~2005년도 22.39%, 2009~2012년도에 37%로 유의하게 증가되고 있는 상태였고, 또 다른 연구에서는 2006~2010년 25.3%로 증가 추세가 유의하지는 않았지만, 두 연구 모두 내성률이 15%를 초과하였다.^{13,14} 아직까지 우리나라는 clarithromycin을 포함한 삼제요법이 1차 치료로 제안하고 널리 사용되고 있으나, 2013년 국내 가이드라인에서도 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 1차 치료로 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 사용할 것을 권고하고 있다.³¹

본 연구의 한계점으로는 첫째로 연구 대상이 지역 단일 기관의 환자군으로 제한되었다. 둘째, 대상자의 수가 충분하지 않아

통계적 유의성을 확보하지 못했고, 특히 PPI를 식전 복용한 대상자 수가 식후에 복용한 대상자에 비해 적었다. 셋째, 제균율에 영향을 주는 clarithromycin 약제 내성을 평가하지 못했다. 넷째, 후향적 연구로 환자의 순응도 및 부작용 등에 대한 분석을 못하였다. 다섯째, 식전 복용군과 식후 복용군 간의 PPI 종류의 차이가 있었다. 투약 시점의 차이에 따른 올바른 제균의 분석을 위해서는 제균율에 영향을 주는 인자를 충분히 고려한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 전체 제균율은 78.8%로 국내의 메타 분석과 마찬가지로 낮게 나타났다. 연도별 제균율에서 식사 30분 전에 PPI를 복용하고 비교적 상세한 복약 지도가 이루어진 2017년도 환자의 제균율은 다른 기간에 비해 증가하였으며, 위 기저 질환에 따른 식전 복용군과 식후 복용군 간의 비교 시에도 식전 복용군의 제균율이 높은 경향을 보였다. 전체 환자에서도 PPI 식전 복용군이 식후 복용군에 비해 제균율이 높게 나타났다. 본 연구가 통계적으로 유의하지는 않았지만, 식전 복용군이 식후 복용군에 비해 제균율이 높게 나타나, 식전에 PPI를 복용시키고 복약 지도를 상세히 함으로써 복약 순응도를 높이는 것이 clarithromycin을 포함한 1차 삼제요법 제균율을 향상시키는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. BMJ 1998;316:1507-1510.
- 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.
- 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.
- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992;102:493-496.
- Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. World J Gastroenterol 2014;20:5283-5293.
- Lee JH, Sung IK, Kim JH, et al. Impact of clarithromycin resistance on the outcome of standard triple *Helicobacter pylori* eradication therapy. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2010;10:14-20.
- Kim GH. Status of *Helicobacter pylori* eradication in Japan. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:4-10.
- 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.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the

- era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-1153.
10. 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.
11. Kwack W, Lim Y, Lim C, Graham DY. High dose ilaprazole/amoxicillin as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Gastroenterol Res Pract 2016;2016:1648047.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Chung SJ, Lee DH, Kim N, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease. Hepatogastroenterology 2007;54:1293-1296.
16. Kim MN, Kim N, Lee SH, et al. The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2008;13:261-268.
17. 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.
18. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017;153:420-429.
19. World Cancer Research Fund International. Stomach Cancer Statistics [Internet]. Available from: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/stomach-cancer-statistics>.
20. Kang JH, Lim YJ, Kang JH, et al. Prevalence of precancerous conditions and gastric cancer based upon the national cancer screening program in Korea for 7 years, single center experience. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:571965.
21. Yun JM, Kim JS, Ji JS, Kim BW, Choi H. Usefulness of dual priming oligonucleotide-polymerase chain reaction for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2016;16:147-151.
22. Kim BG, Lee DH, Ye BD, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. Helicobacter 2007;12:31-35.
23. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603-609.
24. 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.
25. Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. Helicobacter 2006;11:562-568.
26. Kang JH, Lim YJ. Trend for treatment of *Helicobacter pylori* in overseas country. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2012;12:224-231.
27. Shin SM, Lim YJ, Yoon YJ, et al. Recent first line eradication rate of *Helicobacter pylori* infection: single center experience. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:108-111.
28. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2008;10:528-534.
29. Furuta K, Adachi K, Aimi M, et al. Effect of timing of proton pump inhibitor administration on acid suppression. Digestion 2016;93:111-120.
30. 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.
31. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.