Helicobacter pylori 1차 제균 치료: 표준삼제요법과 동시치료법의 후향적 비교분석

이문원¹, 김광하^{1,2}, 한성용¹, 박영주¹, 전해경¹, 이봉은¹, 송근암¹부산대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

First-line *Helicobacter pylori* Eradication with Standard Triple Therapy and Concomitant Therapy: A Retrospective Study

Moon Won Lee¹, Gwang Ha Kim^{1,2}, Sung Yong Han¹, Young Joo Park¹, Hye Kyung Jeon¹, Bong Eun Lee¹, Geun Am Song¹Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Background/Aims: The eradication rate of *Helicobacter pylori* with standard triple therapy as a first-line treatment has decreased to 70~85%. Recently, concomitant therapy has been reported to overcome this decrease in eradication rate to some degree. The aim of this retrospective study was to compare the efficacy of 7-day concomitant therapy with that of 7-day standard triple therapy as a first-line treatment.

Materials and Methods: Between March 2013 and February 2017, the medical records of 261 patients who received 7-day standard triple therapy or 7-day concomitant therapy as a first-line *H. pylori* eradication therapy were retrospectively evaluated. Successful eradication was confirmed using the ¹³C-urea breath test 6 to 8 weeks after the end of the eradication therapy.

Results: This study included 261 patients, 140 patients in the standard triple therapy group and 121 in the concomitant therapy group. The *H. pylori* eradication rate by intention-to-treat analysis was 60.0% in the standard triple therapy group and 81.0% in the concomitant therapy group ($P<0.001$). In the per-protocol analysis, the *H. pylori* eradication rates in the standard triple therapy and concomitant therapy groups were 69.4% and 88.3%, respectively ($P<0.001$).

Conclusions: Concomitant therapy was more effective as a first-line *H. pylori* eradication therapy than the standard triple therapy. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:120-126)

Key Words: Concomitant therapy; Disease eradication; *Helicobacter pylori*; Standard therapy

서론

Helicobacter pylori 감염은 만성 위염뿐만 아니라 소화성 궤양, 위암, 점막연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종의 주요한 위험인자로 알려져 있으며, 현재 *H. pylori*는 위암의 1급 발암인자로 규정되어 있다.¹⁻³ 국내 *H. pylori* 감염의 유병률은 지속적으로 감소하여 1998년과 2011년 각각 66.9%, 54.4%로 보고되었으나, 여전히 높은 실정이다.⁴

현재 국내에서 가장 널리 쓰이고 있는 1차 제균 치료 요법은

표준삼제요법으로, 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 amoxicillin, clarithromycin 두 가지 항생제를 병용 투여하고 있다.⁵⁻⁷ 하지만 표준삼제요법의 제균 성공률은 2001년부터 2007년까지는 87.5~94.9%였으나, 2008년부터 2010년 사이에는 80.0~81.4%로 점차 낮아지고 있다.⁸ *H. pylori* 제균 요법으로 intention-to-treat (ITT) 분석에서 80% 이상, per-protocol (PP) 분석에서 90% 이상일 경우 이상적인 제균 요법으로 알려져 있다.⁹ 하지만 항생제 내성의 증가, 특히 clarithromycin의 내성 증가¹⁰로 인해 표준삼제요법의 제균 성공률이 낮아지면서 순차치료법(sequential therapy), 동시치료법(concomitant therapy)과 같은 다른 치료법의 필요성이 대두되고 있다. 순차치료법은 PPI와 amoxicillin을 첫 5일간 투여하고, PPI와 clarithromycin, metronidazole을 다음 5일간 투여하는 방법으로, 이는 첫 5일간 투여하는 amoxicillin이 위강 내 세균밀도를 낮추고, *H. pylori* 세포벽을 손상시킴으로써 clarithromycin의 중요한 내성 기전인 유출 펌프(efflux pump) 활

Received: October 23, 2017 Revised: December 12, 2017 Accepted: December 15, 2017

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 a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-5734>

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.

성화를 억제시킨다고 알려져 있다.¹¹⁻¹³ 동시치료법은 PPI와 3 종류의 항생제(amoxicillin, clarithromycin, metronidazole)를 동시에 투여하여 비용 및 항생제 내성을 줄이려는 의도로 개발되었고, 최근 연구에 따르면 국내 제균율은 90% 이상으로 보고되었다.¹⁴ 이에 저자들은 부산 지역에서 *H. pylori* 1차 제균 치료 요법으로 표준삼제요법과 동시치료법의 제균 치료 효과를 후향적으로 분석하고 이에 영향을 미치는 인자에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 3월부터 2017년 2월까지 부산대학교병원에서 위염, 소화성 궤양(반흔기 궤양 포함), 조기 위암 등을 진단받고 신속 요소분해효소 검사(rapid urease test), 조직검사(Giemsa stain), 요소호기검사(urea breath test) 중 하나 이상에서 양성 판정을 받고 1차 제균 치료로 표준삼제요법 또는 동시치료법을 시행 받은 18세 이상의 성인 남녀의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이 연구는 부산대학교병원 기관윤리위원회 승인을 받아 진행되었다(IRB no. 1703-007-052).

2. 치료방법

1차 제균 치료로 표준삼제요법은 표준 용량 PPI (omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole), amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 각각 하루 2회로 7일간 투여하였고, 동시치료법은 표준 용량 PPI (omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole), amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 각각 하루 2회, metronidazole 500 mg

하루 3회로 7일간 투여하였다. *H. pylori* 제균 치료의 성공 여부 판정은 제균 치료 6~8주 후 ¹³C 요소호기검사로 확인하였다. 검사대상자는 4시간 이상 금식 후 투여 전 호기를 채취하였고, ¹³C-urea 100 mg (UBIT[®] tablet; Otsuka Pharmaceutical, Tokyo, Japan)을 100 mL의 물과 함께 복용하고 20분이 지난 다음 투여 후 호기를 채취하였다. 채취된 호기는 적외분광분석 장치(POCone[®]; Otsuka Electronics, Osaka, Japan)를 통하여 ¹³CO₂ 및 ¹³CO₂/¹²CO₂ 비를 측정하고 그 변화량($\Delta^{13}C$)을 계산하여 2.5% 이상으로 증가한 경우 ¹³C 요소호기검사 양성으로 판단하여 제균 실패로 정의하였다.

3. 통계적 분석

H. pylori 제균율에 대한 통계 분석 방법으로 ITT 분석과 PP 분석을 적용하였다. ITT 분석으로는 표준삼제요법 또는 동시치료법을 처방 받은 모든 사람을 포함하였고, 치료 후 요소호기검사를 시행하지 않았거나, 제균 약제를 80% 이상 복용하지 못한 사람은 PP 분석에서 제외하였다. *H. pylori* 제균율과 이에 영향을 주는 인자에 대한 분석은 범주형 변수의 비교에는 카이제곱 검정을, 연속 변수의 비교에는 t검정을 이용하였다. IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 통계처리를 하였으며, *P*값이 0.05 미만일 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

1. 환자 특성

연구 기간 동안 총 대상환자는 261명으로, 140명은 표준삼제요법을, 121명은 동시치료법을 투여받았다. 두 군 사이에 나

Table 1. Baseline Clinical Characteristics of Patients Undergoing *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Characteristic	Standard triple therapy (n=140)	Concomitant therapy (n=121)	P value
Age (yr)	56.4±9.9	59.1±11.6	0.054
Male	79 (56.4)	74 (61.2)	0.439
Alcohol drinking	8 (5.7)	23 (19.0)	0.001
Smoking	13 (9.3)	23 (19.0)	0.058
Diabetes mellitus	17 (12.1)	21 (17.4)	0.234
Hypertension	31 (22.1)	40 (33.1)	0.066
NSAID intake	9 (6.4)	12 (9.9)	0.301
Indication of <i>H. pylori</i> eradication			0.643
Gastritis	30 (21.4)	29 (24.0)	
Peptic ulcer	27 (19.3)	29 (24.0)	
Adenoma or early gastric cancer	76 (54.3)	59 (48.8)	
MALT lymphoma	7 (5.0)	4 (3.3)	

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

Fig. 1. Flowchart of the patient enrollment in this study.

Fig. 2. Comparison of eradication rates of *Helicobacter pylori* between the standard triple therapy and concomitant therapy. The eradication rate is significantly higher with concomitant therapy than with the standard triple therapy in both the intention-to-treat ($P < 0.001$) and per-protocol analyses ($P < 0.001$). ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

이, 성별, 흡연, 제균 치료의 적응증에는 차이가 없었으나, 동시 치료법군에서 음주 환자수가 더 많았다($P=0.001$) (Table 1). 표준삼제요법군에서 치료 후 요소호기검사를 시행하지 않은 환자가 18명, 복약 순응도가 80% 미만인 환자가 1명, 동시치료법군에서 치료 후 요소호기검사를 시행하지 않은 환자 10명으로, 총 29명의 환자가 PP 분석에서 제외되었다(Fig. 1).

2. *H. pylori* 제균율

표준삼제요법을 시행 받은 140명 중 121명에서 추적검사가 가능하였으며, 이 중 84명이 제균에 성공하여 ITT 분석에서 60.0% (84/140), PP 분석에서 69.4% (84/121)의 *H. pylori* 제

균 성공률을 보였다. 동시치료법을 시행 받은 121명 중 111명에서 추적검사가 가능하였으며, 이 중 98명이 제균에 성공하여 *H. pylori* 제균율은 ITT 분석에서 81.0% (98/121), PP 분석에서 88.3% (98/111)였다. 제균율은 PP 분석과 ITT 분석 모두에서 동시치료법군이 표준삼제요법군에 비하여 유의하게 높았다 (Fig. 2).

본 연구에서는 제균율에 영향을 주는 인자로 나이, 성별, 음주, 흡연, 당뇨, 고혈압, 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 복용 여부, 제균 치료 적응증을 포함하여 분석하였다. 동시치료법군에서는 의미 있는 인자를 발견할 수 없었으나 표준삼제요법군에서는 소화성 궤양이 있을 때 제균율이 95.7% (22/23), 소화성 궤양이 없을 때의 제균율 63.3% (62/98)로 소화성 궤양이 있을 때 제균 실패율이 낮음을 알 수 있었다(odds ratio [OR], 0.08; 95% confidence interval [CI], 0.01~0.61; $P=0.002$; Table 2, 3).

고 찰

본 연구에서 7일간의 표준삼제요법 *H. pylori* 제균율은 ITT 분석에서는 60.0%, PP 분석에서 69.4%, 7일간의 동시치료법 *H. pylori* 제균율은 ITT 분석에서 81.0%, PP 분석에서 88.3%였다. Clarithromycin의 내성률이 높은 우리나라에서 표준삼제요법의 제균율이 70% 미만으로 확인되었으며, 이러한 결과로 미루어 볼 때 항생제 감수성 검사 없이 1차 제균 치료로 표준삼제요법을 투여하는 것은 적절하지 않을 것이라 생각된다. 아울러 7일간의 동시치료법에서는 비교적 높은 수준의 제균율을 보여 효과적인 1차 제균 치료 약제라고 할 수 있다.

표준삼제요법의 제균율은 전 세계적으로 감소하고 있는 추세이며, 이는 주로 clarithromycin에 대한 내성 증가에 기인한다.

Table 2. Clinical Factors Related to Failure of *Helicobacter pylori* Eradication in Standard Triple Therapy Group

Variable	Eradication success (n=84)	Eradication failure (n=37)	P value	Adjusted OR (95% CI)
Age (yr)			0.943	0.97 (0.45~2.11)
< 60	38 (45.2)	17 (45.9)		
≥ 60	46 (54.8)	20 (54.1)		
Sex			0.319	1.49 (0.68~3.29)
Male	44 (52.4)	23 (62.2)		
Female	40 (47.6)	14 (37.8)		
Alcohol drinking			0.66	0.72 (0.16~3.17)
Yes	5 (6.0)	3 (8.1)		
No	79 (94.0)	34 (91.9)		
Smoking			0.197	0.47 (0.15~1.51)
Yes	7 (8.3)	6 (16.2)		
No	77 (91.7)	31 (83.8)		
Hypertension			0.147	2.07 (0.77~5.59)
Yes	24 (28.6)	6 (16.2)		
No	60 (71.4)	31 (83.8)		
Diabetes mellitus			0.519	0.70 (0.23~2.09)
Yes	10 (11.9)	6 (16.2)		
No	74 (88.1)	31 (83.8)		
NSAID intake			0.852	0.87 (0.21~3.69)
Yes	6 (7.1)	3 (8.1)		
No	78 (92.9)	34 (91.9)		
Indication of <i>H. pylori</i> eradication				
Gastritis			0.193	1.80 (0.74~4.38)
Yes	16 (19.0)	11 (29.7)		
No	68 (81.0)	26 (70.3)		
Peptic ulcer			0.002	0.08 (0.01~0.61)
Yes	22 (26.2)	1 (2.7)		
No	62 (73.8)	36 (97.3)		
Adenoma or early gastric cancer			0.056	2.18 (0.97~4.91)
Yes	41 (48.8)	25 (67.6)		
No	43 (51.2)	12 (32.4)		
MALT lymphoma			0.130	-
Yes	5 (6.0)	0 (0.0)		
No	79 (94.0)	37 (100.0)		

Values are presented as number (%).

OR, odds ratio; CI, confidence interval; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

우리나라에서도 clarithromycin의 처방률이 꾸준히 증가하면서 최근 5년간 clarithromycin에 대한 항생제 내성률은 16.7%에서 38.5%로 증가하였다.^{15,16} 최근 발표된 가이드라인에서는 clarithromycin의 내성률이 15% 이상인 지역에서는 표준삼제요법보다는 동시치료법 또는 bismuth를 기반으로 하는 사제요법을 권고하고 있다.^{17,18}

표준삼제요법의 낮은 제균 성공률을 극복하기 위해 치료기간을 7일에서 14일로 연장하거나, 순차치료법을 고려할 수 있다. 표준삼제요법의 치료기간 연장에 대한 무작위 전향적 연구에서는 7일 표준삼제요법이 14일 표준삼제요법에 비해 열등하지 않다고 보고되었으나(83.6% vs. 86.6% by PP analysis),¹⁹ 국내 메타분석에서는 14일 표준삼제요법이 7일 표준삼제요법에 비

하여 10% 가량 제균율을 높인다고 보고하였다(OR, 1.91; 95% CI, 1.44~2.53).²⁰ 순차치료법에 대한 국내 7개의 연구에 대한 메타분석에서는 표준삼제요법에 비해 높은 제균율을 보였다(OR, 1.99; 95% CI, 1.55~2.55).²¹ 순차치료법의 제균율 증가의 기전으로는 초기에 투여된 amoxicillin이 위강 내 세균밀도를 낮추고, *H. pylori* 세포벽의 유출통로 형성을 막아 세포 내의 clarithromycin 농도를 높여주기 때문이다.¹¹⁻¹³ 하지만 순차치료법은 치료 도중 약제가 바뀌어 복약 방법이 복잡하고, 치료기간이 길어 환자의 복약 순응도를 떨어뜨릴 수 있다.

동시치료법은 순차치료법의 향상된 제균율이 순차적인 약물투여 때문인지, metronidazole의 추가 사용 때문인지 불분명하고, 순차치료법의 복용 방법이 복잡하다는 비판에서 시작되었

Table 3. Clinical Factors Related to Failure of *Helicobacter pylori* Eradication in Concomitant Therapy Group

Variable	Eradication success (n=98)	Eradication failure (n=13)	P value	Adjusted OR (95% CI)
Age (yr)			0.085	0.35 (0.10~1.21)
< 60	43 (43.9)	9 (69.2)		
≥ 60	55 (56.1)	4 (30.8)		
Sex			0.530	1.49 (0.43~5.17)
Male	59 (60.2)	9 (69.2)		
Female	39 (39.8)	4 (30.8)		
Alcohol drinking			0.292	0.51 (0.14~1.83)
Yes	18 (18.4)	4 (30.8)		
No	80 (81.6)	9 (69.2)		
Smoking			0.754	0.80 (0.20~3.20)
Yes	19 (19.4)	3 (23.1)		
No	79 (80.6)	10 (76.9)		
Hypertension			0.297	0.54 (0.17~1.74)
Yes	31 (31.6)	6 (46.2)		
No	67 (68.4)	7 (53.8)		
Diabetes mellitus			0.860	1.15 (0.23~5.69)
Yes	17 (17.3)	2 (15.4)		
No	81 (82.7)	11 (84.6)		
NSAID intake			0.860	1.21 (0.14~10.44)
Yes	9 (9.2)	1 (7.7)		
No	89 (90.8)	12 (92.3)		
Indication of <i>H. pylori</i> eradication				
Gastritis			0.975	0.98 (0.25~3.86)
Yes	23 (23.5)	3 (23.1)		
No	75 (76.5)	10 (76.9)		
Peptic ulcer			0.564	1.45 (0.41~5.15)
Yes	23 (23.5)	4 (30.8)		
No	75 (76.5)	9 (69.2)		
Adenoma or early gastric cancer			0.987	1.01 (0.32~3.22)
Yes	45 (45.9)	6 (46.2)		
No	53 (54.1)	7 (53.8)		
MALT lymphoma			0.458	-
Yes	4 (4.1)	0 (0.0)		
No	94 (95.9)	13 (100.0)		

Values are presented as number (%).

OR, odds ratio; CI, confidence interval; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

다. 항생제를 복잡하게 순차적으로 투여하는 것보다, 네 가지 약제를 동시에 투여하는 것이 환자의 순응도를 높이고 나아가 제균율도 향상시킬 수 있다는 것이다. 2000년대 초반까지 보고된 연구를 바탕으로 한 두 개의 메타 분석을 살펴보면 ITT 분석에서 동시치료법은 90% 가량의 제균율을 보여 표준삼제요법보다 우수한 결과를 보였다.^{22,23} 최근에 발표된 2011년까지의 15개의 연구, 1,723명의 환자를 대상으로 한 메타 분석에서도 동시치료법의 제균율은 ITT 분석에서 90%로 표준삼제요법보다 높았다.²⁴ 국내의 후향적 연구에서도 총 680명의 환자를 4군으로 나누어(rabepazole, amoxicillin, clarithromycin [PAC군, rabepazole, amoxicillin, metronidazole [PAM군, 순차치료법군, 동시치료법군] 치료 효과를 비교하였는데, 제균율은 PAC

군에서 76.2% (109/143), PAM군에서 84.2% (117/139), 순차치료법군에서 84.4% (119/141), 동시치료법군에서 94.4% (135/143)로 동시치료법군에서 가장 높았으며($P=0.0002$), 부작용은 4군 간에 유의미한 차이는 없었다.¹⁴ 부산 지역에서 진행된 본 연구에서도 표준삼제요법의 제균율은 ITT 분석에서 60.0%, PP 분석에서 69.4%로 확인되었고, 동시치료법에서는 ITT 분석에서 81.0%, PP 분석에서 88.3%로 확인되어 1차 치료법으로 동시치료법에서 유의하게 높은 제균율을 얻을 수 있음을 확인할 수 있었다.

동시치료법은 표준삼제요법에 비하여 metronidazole이 추가되어 명치 통증이나, 무른 변, 입맛 저하와 같은 부작용이 다소 높다는 보고가 있으나, 전반적인 부작용의 빈도는 표준삼제요

법과 순차치료법에 비교하여 큰 차이는 없다고 알려져 있으며,¹⁴ 국내 무작위 배정 연구들에서도 유사한 결과를 확인할 수 있다.^{25,26} 동시치료법을 7~10일간 투여하였을 때가 3~5일간 투여했을 때에 비하여 제균율이 증가하며(86~96% vs. 81~89%), 이는 투여 기간이 길어지면서 metronidazole에 대한 내성이 극복되었기 때문이라고 설명할 수 있다.²⁴ 이러한 결과를 바탕으로 제균율 향상을 위해 7~10일간의 동시치료법이 적절하다고 할 수 있다.

H. pylori 제균율을 감소시키는 요인으로는 약물의 순응도와 항생제 내성이 가장 중요하다. 이 외에도 나이, 성별, 음주, 흡연, 당뇨, NSAID 복용 등이 영향을 준다고 알려져 있다.²⁷ 본 연구에서는 표준삼제요법군과 동시치료법군을 구분하여 제균율에 영향을 주는 인자로 나이, 성별, 음주, 흡연, 당뇨, 고혈압, NSAID 복용 여부, 제균 치료 적응증을 포함하여 분석하였다. 동시치료법군에서는 의미 있는 인자를 발견할 수 없었으나, 표준삼제요법군에서의 제균율은 소화성 궤양이 있을 때 95.7%로 소화성 궤양이 없을 때 63.3%보다 실패율이 낮았다(OR, 0.08; 95% CI, 0.01~0.61; $P=0.002$). 소화성 궤양이 제균 치료에 미치는 영향에 대하여는 논란이 있는 실정이다. 기존 초기의 연구에서는 소화성 궤양이 있을 경우 제균율이 감소한다고 보고되었지만,^{28,29} 최근 연구에서는 소화성 궤양과 같은 염증반응은 점막과 상피세포의 연결을 느슨하게 만들고 혈관과 점막층의 투과도를 증가시켜 항생제를 효과적으로 전달하여 제균율을 높이는 것으로 보고하고 있다.^{30,31}

본 연구의 제한점으로는 우선 *H. pylori*에 대한 항생제 감수성 검사가 이루어지지 않아 항생제 내성 여부에 따른 제균율을 분석하지 못했다는 점이다. 또한 의무기록을 바탕으로 한 후향적 연구로 환자의 부작용에 대한 면밀한 조사가 이루어지지 못하였으며, 동시치료법군에서 표준삼제 요법군에 비하여 음주 비율이 높았으나 이에 대한 보정이 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다. 이러한 한계에도 불구하고 clarithromycin에 대한 내성률이 높은 국내 실정에서 1차 제균 치료법으로 동시치료법의 유용성을 입증하는 또 하나의 연구라는 데에 의의가 있다.

결론적으로 동시치료법은 표준삼제요법에 비하여 ITT 분석 및 PP 분석에서 모두 높은 제균율을 보였다. 그러므로 우리나라와 같이 높은 clarithromycin 내성을 보이는 지역에서 표준삼제요법의 만족스럽지 못한 제균율을 고려해 보면 1차 제균 치료법으로 동시치료법이 효과적인 대안이 될 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
2. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
3. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: Schistosomes, Liver Flukes, and *Helicobacter pylori*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994:177-240.
4. 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.
5. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:351-365.
6. Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. Helicobacter 2013;18:135-142.
7. Kim N, Kim JJ, Choe YH, et al. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
8. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in Korea over the past 10 years and correlation of the amount of antibiotics use: nationwide survey. Helicobacter 2016;21:266-278.
9. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1587-1600.
10. 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.
11. Zullo A, De Francesco V, Hassan C. Sequential or concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication? J Clin Gastroenterol 2010;44:658; author reply 658-659.
12. Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 2003; 51:9-11.
13. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxycillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Int J Antimicrob Agents 2002;19:67-70.
14. Lee HJ, Kim JJ, 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.
15. 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.
16. Lee YS, Kwon JW, Oh OH, Sohn HS. Temporal decrease in overall antibiotic consumption accompanying antibiotic prescribing rate disclosure policy: evidence from analysis of national health insurance claims data in South Korea. Arch Pharm Res 2014;37:1295-1300.
17. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Gastroenterology 2016;151:51-69.e14.

18. 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.
19. 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.
20. Jung HS, Shim KN, Park HS, et al. Meta-analysis of the *H. pylori* eradication rates according to the duration of the first-line therapy. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2008; 8:9-14.
21. Kim YK, Kim JS, Kim BW. Recent trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2012;12:219-223.
22. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1071-1082.
23. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2009;14:109-118.
24. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:604-617.
25. 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.
26. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Dig Liver Dis 2014;46: 980-984.
27. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992;102:493-496.
28. Cutler AF, Schubert TT. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Am J Gastroenterol 1993;88:505-509.
29. Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). Arch Intern Med 2002;162:153-160.
30. Labenz J, Leverkus F, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. Scand J Gastroenterol 1994;29:1070-1075.
31. Seo SI, Kim SJ, Kim HS, et al. Is there any difference in the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection according to the endoscopic stage of peptic ulcer disease? Helicobacter 2015; 20:424-430.