

## 한국인 *Helicobacter pylori* 균주의 항생제 내성률 변화

공은정<sup>1</sup>, 안지용<sup>2</sup>

강릉아산병원 내과<sup>1</sup>, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과<sup>2</sup>

### Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* Isolates in Korea

Eun Jeong Gong<sup>1</sup>, Ji Yong Ahn<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital<sup>1</sup>, Gangneung, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

Antimicrobial resistance is a growing problem in the eradication of *Helicobacter pylori*. A combination therapy with proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin is recommended as the first-line treatment regimen in Korea. However, the eradication rate with a standard triple therapy has been unsatisfactory in the last decade, and one of the main reasons for treatment failure is the increasing prevalence of strains resistant to antimicrobials. Therefore, comprehensive and detailed information on antimicrobial resistance is mandatory to optimize the strategy of eradication treatment. The antimicrobial resistance of *H. pylori* is reported to vary according to study population, geographical region, and test methods. In this review, the prevalence of antimicrobial resistance of *H. pylori* isolates in Korea is summarized on the basis of recent studies. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:82-88**)

**Key Words:** Antimicrobial drug resistance; *Helicobacter pylori*; Korea

## 서론

*Helicobacter pylori*는 만성 위염, 소화성 궤양 및 위암의 발생과 밀접한 연관이 있는 그람 음성 나선형 균으로 전 세계인의 절반 정도가 감염되어 있다.<sup>1</sup> 2015~2016년 대한상부위장관·헬리코박터학회의 전국 조사 결과에 따르면 국내 유병률은 51.0%로, 특히 40세 이상에서는 50% 이상의 유병률을 보였다.<sup>2</sup> 국내에서는 *H. pylori* 제균 요법으로서 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)를 기본으로 amoxicillin, clarithromycin을 포함하는 표준 삼제요법을 일차 치료로 선택하고, clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 사용하도록 권고하고 있다.<sup>3</sup> 그러나 최근 보고에 따르면 표준 삼제요법의 성공률은 2001~2007년 84.9~87.5%에서 2008~2010년 80.0~81.4%로 감소하는 추세를 보였으며, 메타분석에서도 계획서 순응 분석(per protocol analysis) 제균율 82.0%로 만족스럽지 못한 결과를 보였다.<sup>4,5</sup> 이러한 제

균 치료 실패의 원인으로는 복약 순응도와 항생제 내성의 증가가 중요한 요인으로 알려져 있다. 따라서 제균 치료의 성공률을 높이고 보다 적절한 제균 치료 약제를 선택하기 위해서는 항생제 내성률에 대한 체계적인 자료를 확보하는 것이 중요하다.

국내에서 *H. pylori*의 항생제 내성률은 지역과 검사 대상 환자군의 특성, 검사 방법, 내성 판정 기준의 차이 등에 따라 다양하게 보고되어 왔다. 본고에서는 1997년부터 최근까지 국내외 학술지에 출판된 1차 내성에 대한 연구 결과를 바탕으로 한국인 *H. pylori* 균주의 항생제 내성률 변화에 대해 알아보고자 한다.

## 본론

### 1. *H. pylori*의 항생제 감수성 검사

최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)는 항균력을 측정하는 지표로 항생제 감수성 검사에서 미생물의 번식을 억제할 수 있는 항생제의 최저 농도로 정의한다. *H. pylori*의 항생제에 대한 MIC는 보고자에 따라 많은 차이를 보이는데, 균주의 지역적인 차이, 배양 조건의 어려움, 표준화되지 않은 검사법 등이 그 원인이다.<sup>6,7</sup> *H. pylori*에 대한 항생제 감수성 검사 방법으로는 한천배지 희석법(agar dilution method), 액체배지 희석법(broth microdilution method), 디스크

Received: January 24, 2018 Revised: February 5, 2018 Accepted: February 6, 2018

Corresponding author: Ji Yong Ahn

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-5667, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: ji110@hanmail.net

This work was supported by the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea under grant (number H115C1254).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0030-3744>

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.

확산법(disk diffusion test), E 검사법(Epsilometer test) 등이 사용되고 있으며, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서는 표준화된 검사로 한천배지 희석법을 사용하도록 권고하고 있다.<sup>8</sup> 한천배지 희석법은 희석한 항생제를 배양 배지와 함께 굳힌 다음 그 위에 균을 도포하여 균의 집락 형성 여부를 판단하는 방법이며, 액체배지 희석법은 배양 배지가 포함된 튜브에 항생제를 희석하고 균을 첨가한 후 균의 증식 여부를 판단하는 방법이다. 일반적으로 균을 동정한 후 사용하는 한천배지 희석법 또는 액체배지 희석법은 정확하지만 시간과 비용이 많이 든다는 단점이 있다. 디스크 확산법은

일반 세균의 감수성 검사를 위해 흔히 사용하는 방법이지만 *H. pylori*의 경우 균 자체가 매우 천천히 자라며 내성 판정 기준이 명확히 정해져 있지 않다는 제한점이 있다. E 검사법은 항생제를 순차적으로 희석시켜 첨가한 띠를 이용하는 방법으로 적은 양의 검체로도 검사가 가능하다는 장점이 있으나 MIC가 낮은 경우에는 측정이 힘들다는 단점이 있다.

한 환자에서 분리된 *H. pylori*에 대해 감수성 검사를 시행하였을 때 서로 다른 감수성을 가지는 균주가 혼재된 결과를 보이는 경우가 있다.<sup>9-12</sup> 이러한 결과의 원인으로서는 여러 가지 다른 계통(strain)의 *H. pylori*가 혼합 감염되어 각각 다른 감수성

**Table 1.** Summary of Studies Investigating the Primary Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* Isolates in Korea

Year	Method	Clarithromycin	Amoxicillin	Metronidazole	Tetracycline	Levofloxacin
1997 <sup>26</sup>	BD	2.5		55.0		
	E test	2.5		65.0		
	DD	2.5		62.5		
1998 <sup>27</sup>	Multiple			46.0		
1999 <sup>28</sup>	E test	7.1		35.7		
1999 <sup>29</sup>	BD	34.3	20.7	31.9		
1999 <sup>14</sup>	BD	27.0		74.3		
	E test	10.2	0.0	40.6	1.7	
	DD	10.9		45.3		
2000 <sup>9</sup>	E test	4.0				
	DD		0.0			
2001 <sup>10</sup>	BD			54.4		
	E test	5.1				
2001 <sup>25</sup>	AD	5.9	0.0 <sup>a</sup>	40.5	5.3 <sup>b</sup>	
2003 <sup>20</sup>	BD	5.4		41.9		
2003 <sup>30</sup>	AD, BD	13.6	2.3	15.9		
2004 <sup>19</sup>	AD	13.8	18.5	66.2	12.3	
2004 <sup>31</sup>	BD			33.8		
2005 <sup>32</sup>	E test	3.6	7.4	25.8		
2006 <sup>15</sup>	AD	12.4	8.8	49.6	8.8	12.4
2007 <sup>21</sup>	Multiple	16.7	11.8	34.7		
2010 <sup>16</sup>	AD	32.0	4.5	29.7	25.7	22.1
2010 <sup>33</sup>	DD	7.0	1.4			
	E test			14.1	0.0	
2011 <sup>11</sup>	AD	26.3	9.1	19.2	15.2	23.2
2011 <sup>34</sup>	AD	25.3	13.8	27.1	9.7	25.7
2012 <sup>35</sup>	AD	18.2	3.2 <sup>c</sup>	41.9	3.2 <sup>b</sup>	36.5
2012 <sup>36</sup>	E test	15.7	1.9	21.6	0.0	25.5
2012 <sup>37</sup>	AD	6.4	12.8	21.3	12.8 <sup>b</sup>	6.4
2013 <sup>18</sup>	AD	16.0	2.1 <sup>c</sup>	56.3	0.0	22.3
2013 <sup>22</sup>	AD	23.7	14.9	32.5	31.0 <sup>d</sup>	28.1
2014 <sup>24</sup>	AD	14.8	10.6	31.9	0.0	17.0
2014 <sup>17</sup>	AD	24.6	9.6	46.5	2.6	36.8
2014 <sup>25</sup>	AD	8.5	9.0	36.3	0.0	14.2

Values are presented as percentages.

BD, broth dilution method; E test, Epsilometer test; DD, disk diffusion method; AD, agar dilution method.

In agar dilution test, resistant breakpoint minimal inhibitory concentration (MIC) was defined as 0.5  $\mu\text{g/mL}$  for amoxicillin, 1.0  $\mu\text{g/mL}$  for clarithromycin, 8  $\mu\text{g/mL}$  for metronidazole, 4  $\mu\text{g/mL}$  for tetracycline, and 1  $\mu\text{g/mL}$  for levofloxacin.

The breakpoint MIC for amoxicillin was defined as 8  $\mu\text{g/mL}$ <sup>a</sup> and 1  $\mu\text{g/mL}$ <sup>c</sup>.

The breakpoint MIC for tetracycline was defined as 2  $\mu\text{g/mL}$ <sup>b</sup> and 1  $\mu\text{g/mL}$ <sup>d</sup>.

을 보이거나 한 계통 내에서 감수성 균주와 내성을 획득한 균주가 같이 존재하고 있을 가능성을 생각할 수 있다.<sup>13</sup> 정확한 내성 연구를 위해서는 여러 개의 조직 검체를 얻어 배양하고 많은 수의 균주를 확보하는 것이 바람직하다.

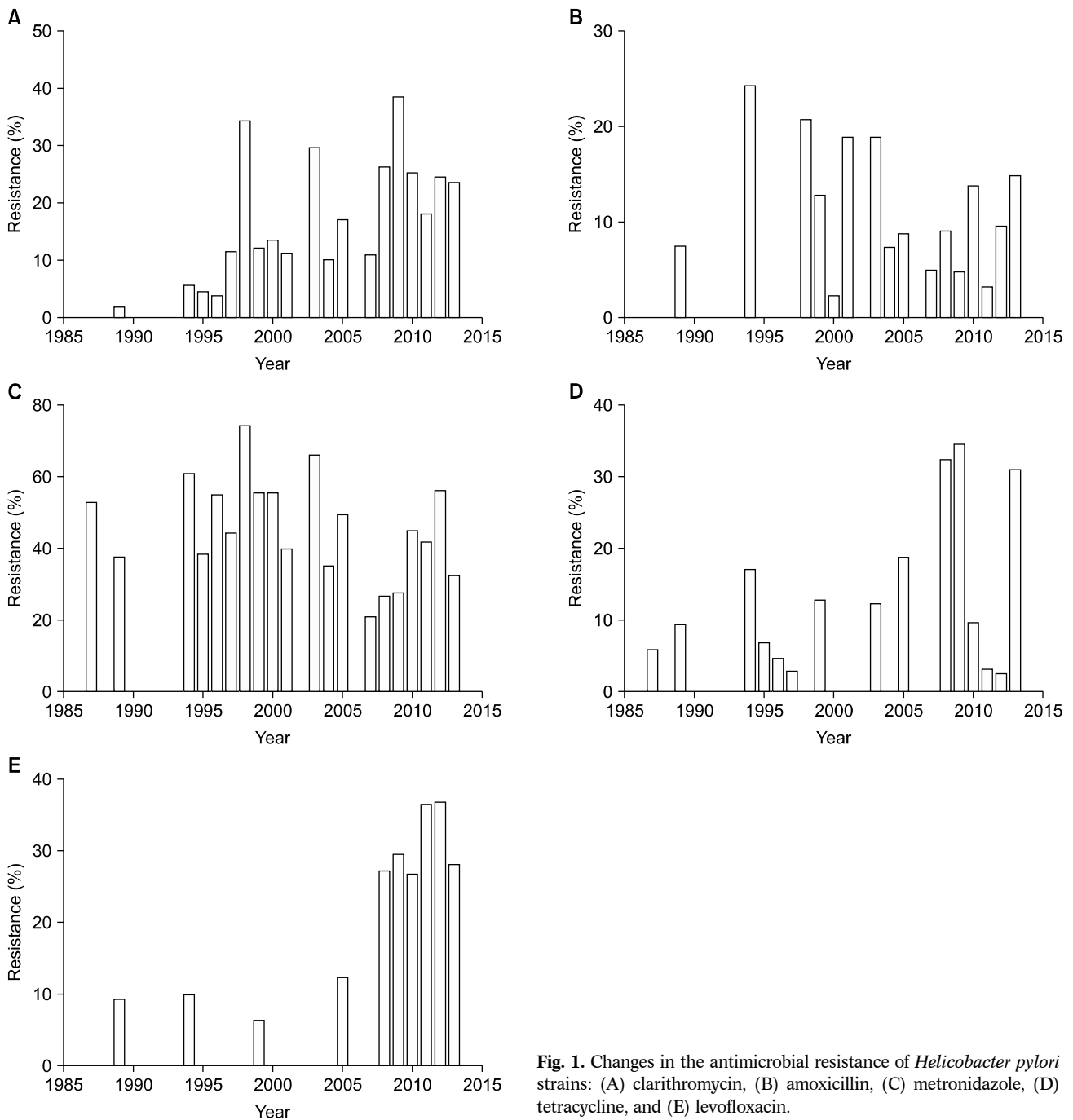
## 2. *H. pylori*의 항생제 내성

국내에서 분리된 *H. pylori* 균주의 항생제에 대한 내성률 현

황을 Table 1과 Fig. 1에 정리하였다.<sup>9-11,14-37</sup>

### 1) Clarithromycin 내성

Clarithromycin은 macrolide 계열 항생제로 감수성 있는 세균의 리보솜(ribosome)에 결합하여 단백질 생성을 억제한다. Clarithromycin에 대한 *H. pylori*의 내성 기전은 23S rRNA 유전자 염기 서열의 점 돌연변이로 알려져 있으며 23S rRNA V 도메인의 2142 또는 2143 위치의 아데닌(adenine)이 구아닌



**Fig. 1.** Changes in the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains: (A) clarithromycin, (B) amoxicillin, (C) metronidazole, (D) tetracycline, and (E) levofloxacin.

(guanine)으로 치환되는 변이가 흔하다.<sup>38,39</sup> 국내에서는 A2143G, A2144G, T2182C 변이 등이 보고되었다(Table 2).<sup>9,10,16,19,20,25,30,40-42</sup>

Clarithromycin은 amoxicillin과 함께 일차 치료 약제로 사용되고 있으며 clarithromycin 내성 균주의 출현은 *H. pylori* 제균 치료 실패와 밀접한 관련이 있다.<sup>7,12,14-18</sup> Clarithromycin에 대한 내성은 1987년 0%에서 1987년 2.8%, 2003년 13.8%로 꾸준히 증가하였다.<sup>19</sup> 단일기관에서 수행된 연구에 따르면 *H. pylori*의 clarithromycin에 대한 내성은 1996~2000년 5.4%에서 2001~2005년 16.7%로 증가하였으며<sup>20,21</sup> 다른 기관의 연구에서도 2003~2005년 16.7%에서 2007~2009년 38.5%로 급격히 증가하였다.<sup>16</sup> 이후의 연구에서도 2009~2010년 7.0%에서 2011~2012년 16.0%로 증가하는 추세를 보였고,<sup>18</sup> 다른 연구에서도 2003~2005년 17.2%, 2006~2008년 21.4%, 2009~2012년 23.7%로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.<sup>22</sup> 이와 같이 연구에 따라 차이는 있으나 clarithromycin 내성은 대체적으로 증가하고 있으며, 2011년 시행된 다기관 연구에서도 clarithromycin 내성률이 26.3%로 보고되어 표준 삼제요법 치료 실패의 주요한 원인임을 시사하였다.<sup>11</sup>

### 2) Metronidazole 내성

Metronidazole은 nitroimidazole 계열 항생제로 세균의 DNA에 손상을 가함으로써 항균 작용을 나타낸다. Metronidazole 내성의 기전은 정확하게 밝혀져 있지 않으며 *rdxA*, *fixA*, *fixB* 유전자 등의 돌연변이와 연관이 있는 것으로 보고되었다.<sup>43,44</sup>

Metronidazole 내성률은 지역에 따라 매우 다양하게 나타나며 국내에서는 40~60%로 비교적 높게 보고되고 있다. *H. pylori*의 metronidazole에 대한 내성은 1987년 52.9%, 1994년 61.0%, 2003년 66.2%로 증가하였다.<sup>19</sup> 최근의 연구에서도 2009~2010년 45.1%에서 2011~2012년 56.3%로 증가하는

경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.<sup>18</sup> 단일 기관에서 수행된 연구에 따르면 metronidazole에 대한 내성은 1996~2000년 44.9%에서 2001~2005년 34.7%로 감소하였고,<sup>21</sup> 다른 연구에서도 2003~2005년 34.8%, 2007~2009년 27.6%로 감소 추세를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.<sup>16</sup> 이와 같이 metronidazole 내성은 연구에 따라 비교적 큰 차이를 보여 앞으로의 변화 추이를 주의 깊게 살펴보아야 하겠다.

### 3) Amoxicillin 내성

Amoxicillin은 beta-lactam 계열의 항생제로 세균의 세포벽 합성을 억제하여 항균 기능을 나타낸다. *H. pylori*의 amoxicillin에 대한 내성 기전은 *pbp1A* 유전자 돌연변이에 따른 페니실린 결합단백(penicillin binding proteins, PBPs)의 변이 또는 막 투과성 저하로 설명된다.<sup>45</sup> 국내 보고에 따르면 *pbp1A* 유전자 돌연변이가 amoxicillin 내성 발현에 기여하였으며 beta-lactamase 활성화는 관찰되지 않았다.<sup>12</sup> 그러나 *pbp1* 유전자 돌연변이로 세균을 형질전환 하였을 때 중등도의 내성(MIC, 0.5~1 µg/mL)만을 보여 *pbp1* 돌연변이가 유일한 내성 기전이 아님을 시사하였다.

*H. pylori*의 amoxicillin에 대한 내성은 없거나 매우 낮은 비율로 보고되었다.<sup>18,23</sup> 일부 보고에서 amoxicillin의 내성은 1994년 5.6%, 2003년 18.5%로 증가하였고,<sup>19</sup> 내성률 변화 추이를 본 연구에서도 2003~2005년 6.3%, 2006~2008년 8.9%, 2009~2012년 14.5%로 증가 추세를 보였다.<sup>22</sup> 그러나 다른 연구에서는 2003~2005년 6.1%, 2007~2009년 4.8%로 감소하였고<sup>16</sup> 이후 연구에서도 2009~2010년 2.8%, 2011~2012년 2.1%로 뚜렷한 증가는 없었다.<sup>18</sup> Amoxicillin 내성 현황과 기전에 대한 연구는 clarithromycin이나 metronidazole과 비교하여 부족하며 amoxicillin 내성이 제균 치료 성적에 미치는 영향 또한 다양하게 보고되고 있어 추가 연구가 필요하다.

**Table 2.** Prevalence of the Different Mutations Associated with Clarithromycin Resistance

Year	Number of strains tested	A2142G	A2143G	A2144G	T2182C	Others
2000 <sup>9</sup>	4			3		C2216T (1)
2001 <sup>10</sup>	4		1	2		T2183C (1)
2003 <sup>20</sup>	9			6	3	
2003 <sup>30</sup>	6		6		6	T2244C (6)
2004 <sup>19</sup>	10			7		T2183C (3)
2005 <sup>40</sup>	23	20	3			
2008 <sup>41</sup>	21		15		6	
2010 <sup>16</sup>	26		6		25	T2190C (2), A2223G (5)
2014 <sup>42</sup>	5		5		5	A2223G (1)
2014 <sup>25</sup>	14			9 <sup>a</sup>		T2183C (6) <sup>a</sup>

Values are presented as number.

<sup>a</sup>One strain revealed both A2144G and T2183C mutations.

#### 4) Tetracycline 내성

Tetracycline은 세균의 16S rRNA에 결합하여 세균의 단백질 합성과 성장을 억제한다. *H. pylori*의 주된 내성 기전은 16S rRNA 유전자 염기쌍 치환이며, 막 투과성의 감소 또한 내성 획득에 기여하는 것으로 생각된다.<sup>46</sup>

Tetracycline에 대한 내성은 일부 연구에서는 없거나 매우 낮게 보고되는 한편<sup>17,18,24,25</sup> 다른 연구에서는 증가하는 추세를 보였다. 내성률 추이를 본 연구에서 tetracycline에 대한 내성은 2003~2005년 18.8%, 2006~2008년 32.4%, 2009~2012년 32.5%로 높게 나타났고,<sup>22</sup> 같은 기관의 다른 연구에서 내성률이 2003~2005년 4.5%, 2007~2009년 34.6%로 크게 증가하였으나 이에 대한 뚜렷한 배경이나 원인은 제시하지 못했다.<sup>16</sup> 2011년 다기관 연구에서 tetracycline 내성률은 15.2%였다.<sup>11</sup>

#### 5) Levofloxacin 내성

Levofloxacin은 quinolone 계열의 항생제로 gyrase를 억제함으로써 DNA 합성을 방해한다. *H. pylori*의 내성은 *gyrA* 유전자 점 돌연변이에 의한다.<sup>47</sup>

*H. pylori*의 levofloxacin에 대한 내성은 2003~2005년 4.5%에서 2007~2009년 29.5%로 현저히 증가하였으며,<sup>16</sup> 다른 연구에서도 2003~2005년 4.7%, 2006~2008년 27.2%, 2009~2012년 28.1%로 증가하였다.<sup>22</sup> Quinolone 계열 항생제의 내성 증가는 항생제 소비량과 연관이 있는 것으로 생각되고 있으며,<sup>48</sup> 국내에서도 quinolone 계열 항생제가 여러 질환에서 사용되고 있는 점을 감안하면 이러한 내성률 증가 추세는

당분간 지속될 것으로 예상된다.

#### 6) 다약제 내성

국내에서 분리된 *H. pylori* 균주의 다약제 내성 현황을 Table 3에 정리하였다.<sup>7,11,15,16,18,20,21,23-26,29,30,34-37</sup> 두 가지 이상의 항생제에 내성을 보이는 다약제 내성 *H. pylori* 균주는 꾸준히 증가하고 있다. 다약제 내성 균은 1987년 24%, 1994년 33%, 2003년 47.7%로 증가하였으며<sup>7</sup> 이후 연구에서도 2003~2005년 16.7%에서 2007~2009년 40.3%로 크게 증가하였다.<sup>16</sup> 최근의 연구에서도 2009~2010년 16.9%에서 2011~2012년 23.4%로 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.<sup>18</sup> 다약제 내성을 보이는 항생제의 조합은 매우 다양한데, 특히 제균 치료의 1차 약제로 사용되고 있는 amoxicillin과 clarithromycin에 동시 내성을 나타낸 균주는 1994년 2.8%에서 2003년 6.2%로 증가하였고,<sup>7</sup> 2011년 연구에서는 4.0%였다.<sup>11</sup> Clarithromycin과 metronidazole에 함께 내성을 보이는 균주 또한 1996~2000년 2.7%에서 2001~2005년 6.9%로 현저히 증가하였고,<sup>20,21</sup> 2013년 연구에서는 6.1%로 나타났다.<sup>18</sup>

## 결론

국내에서 clarithromycin과 levofloxacin에 대한 *H. pylori* 내성률은 뚜렷한 증가 추세를 보이고 있으며, 두 가지 이상의 항생제에 내성을 보이는 다약제 내성 균주 또한 증가하고 있다. 항생제 내성의 증가는 *H. pylori* 제균 치료 실패의 주요한 원인으로, 효과적인 제균 치료를 위해서는 항생제 내성 현황과 추이

**Table 3.** Summary of Studies on Multi-drug Resistance of *Helicobacter pylori* Isolates

Year	Total	2 antibiotics	3 antibiotics	4 or more antibiotics	C, M	A, C	A, M
1997 <sup>26</sup>					2.5		
1999 <sup>29</sup>	31.6	18.1	9.6	3.9			
2001 <sup>25</sup>		9.9	0.2				
2003 <sup>20</sup>					2.7		
2003 <sup>30</sup>					6.8		
2004 <sup>7</sup>	47.7	21.5	13.8	12.4		6.2	
2006 <sup>15</sup>		23.0	15.0	2.7			
2007 <sup>21</sup>	16.7	11.8	4.8		6.9	1.4	3.5
2010 <sup>16</sup>	33.3	14.4	10.4	8.6			
2011 <sup>11</sup>	28.3	12.1	12.1	4.0		4.0	
2011 <sup>34</sup>	29.7	13.0	11.9	4.8			
2012 <sup>35</sup>					9.6		
2012 <sup>36</sup>		5.8	5.8			1.9	
2012 <sup>37</sup>	20.0	9.4	5.9	4.7			
2013 <sup>18</sup>	20.6				6.1		2.4
2014 <sup>24</sup>	14.9	12.8	2.1	0.0		4.2	
2014 <sup>25</sup>	16.5	10.8	4.7	0.9	4.7	3.8	7.1

Values are presented as percentages.

C, clarithromycin; M, metronidazole; A, amoxicilline.

를 파악하는 것이 매우 중요하다. 현재까지의 연구들은 소수의 기관과 지역에 편중되어 있으며 연구에 따라 다른 항생제 감수성 검사 방법을 사용하고 있어 일반화에 어려움이 있다. 따라서 검사 방법의 표준화와 함께 전향적 다기관 연구를 통한 전국적인 내성률 평가가 필요하며, 현재 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 진행하고 있는 전국 규모의 연구 결과가 주목된다.

## REFERENCES

- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
- Lee JH, Choi KD, Jung HY, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. Helicobacter 2018;23:e12463.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kim JG, Kim BJ. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2011;11:13-20.
- 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.
- Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis 2006;6:699-709.
- Song HJ, Chung 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.
- 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.
- 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.
- Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. Int J Antimicrob Agents 2006;28:6-13.
- Kim YS, Kim N, Kim JM, et al. *Helicobacter pylori* genotyping findings from multiple cultured isolates and mucosal biopsy specimens: strain diversities of *Helicobacter pylori* isolates in individual hosts. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:522-528.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yoon KH, Park SW, Lee SW, Kim BJ, Kim JG. Clarithromycin-based standard triple therapy can still be effective for *Helicobacter pylori* eradication in some parts of the Korea. J Korean Med Sci 2014;29:1240-1246.
- Han DS, Cho YJ, Sohn JH, Park KN, Kang JO. Antimicrobial resistances of *Helicobacter pylori* in Korean patients with duodenal ulcer. Korean J Gastroenterol 1997;29:727-733.
- Mun GH, Hahm JS, Ryu KH, et al. Metronidazole resistance and the eradication of *Helicobacter pylori*. Korean J Gastrointest Endosc 1998;18:847-852.
- Yoo HM, Lee YC, Park HJ, Kim WH, Lee KW, Park IS. Clinical characteristics of patients with failed eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. Korean J Gastroenterol 1999;33:311-320.
- Song GY, Chang MW. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter*

- pylori* and the combination effect of antibiotics on the antibiotic-resistant *H. pylori* strains. J Korean Soc Microbiol 1999;34:543-554.
30. Jeon SK, Chang MW, Kim KH, Park ID. Analysis of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* isolated in Korea. J Bacteriol Virol 2003;33:11-18.
  31. Kim KS, Kang JO, Han DS, Chin SJ, Choi TY. Association between mutation of *rdxA* gene and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Korea. Korean J Clin Microbiol 2004;7:77-83.
  32. Lee J, Kim SM, Im EH, et al. The prevalence of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolated in Daejeon. Korean J Clin Microbiol 2005;8:47-50.
  33. Ahn JY, Jung HY, Choi JY, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary in the first *Helicobacter pylori* eradication? Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2010;10:21-26.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:477-480.
  39. Mégraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1998;115:1278-1282.
  40. 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.
  41. Kim JM, Kim JS, Kim N, et al. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. J Microbiol Biotechnol 2008;18:1584-1589.
  42. An B, Moon BS, Lim HC, et al. Analysis of gene mutations associated with antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2014;14:95-102.
  43. Marais A, Bilardi C, Cantet F, Mendz GL, Mégraud F. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Res Microbiol 2003;154:137-144.
  44. Lee SM, Kim N, Kwon YH, et al. *RdxA*, *frxA* and efflux pump in metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*: their relation to clinical outcomes. J Gastroenterol Hepatol 2018;33:681-688.
  45. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2229-2233.
  46. Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL, Kuipers EJ, Kusters JG. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2996-3000.
  47. Moore RA, Beckthold B, Wong S, Kureishi A, Bryan LE. Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:107-111.
  48. McNulty CA, Lasseter G, Shaw I, et al. Is *Helicobacter pylori* antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1221-1230.