헬리코박터 파일로리에 대한 2차 제균 요법으로서 퀴놀론 포함 삼제요법의 제균율 변화

이정원^{1,2}, 김나영^{1,3}, 김 근¹, 김시호¹, 남화원¹, 이시원¹, 신철민^{1,3}, 박영수^{1,3}, 이동호^{1,3}

분당서울대학교병원 내과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내과², 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소³

Changes in the Eradication Efficacy of Fluoroquinolone-containing Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Korea

Jung Won Lee^{1,2}, Nayoung Kim^{1,3}, Geun Kim¹, Siho Kim¹, Hwawon Nam¹, Siwon Lee¹, Cheol Min Shin^{1,3}, Young Soo Park^{1,3}, Dong Ho Lee^{1,3}

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital¹, Seoungnam, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine², Changwon, Department of Internal Medicine and Institute of Liver Research, Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Korea

Background/Aims: Fluoroquinolone-containing triple eradication therapy could be considered an alternative regimen for the second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. This study aimed to investigate the changes in the eradication efficacy of fluoroquinolone-containing triple therapy from 2003 to 2018 in Korea.

Materials and Methods: Patients with a history of first-line eradication therapy failure were consecutively enrolled at Seoul National University Bundang Hospital from 2003 to 2018. All patients took moxifloxacin-containing triple therapy as the second-line eradication therapy. The treatment regimen comprised a three-drug combination comprising a proton pump inhibitor, amoxicillin, and moxifloxacin. Data on age, sex, endoscopic diagnosis, eradication results, compliance, and adverse outcomes were acquired and analyzed.

Results: In total, 824 participants were enrolled during the study period, of whom, 46 were lost to follow-up. Finally, 778 participants were included in the per-protocol (PP) analysis, of whom, 72.1% received moxifloxacin-containing triple therapy for 14 days. The eradication rate of moxifloxacin-containing triple therapy was 72.1% (594/824) in the intention-to-treat analysis and 76.3% (594/778) in the PP analysis. A decline in eradication efficacy was observed, especially in the PP analysis ($P=0.046$). Diarrhea was the most commonly observed adverse event, accounting for 19.6% (41/209) of recorded adverse events.

Conclusions: Moxifloxacin-containing triple therapy has shown suboptimal eradication efficacy as the second-line eradication therapy. In addition, there is a concern that eradication rate will decrease due to increase in antimicrobial resistance. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2020;20:153-158)

Key Words: Eradication rate; Fluoroquinolones; *Helicobacter pylori*; Triple therapy

서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)는 위염, 위·십이지장 궤양 질환뿐 아니라 위선종, 위암과 같은 위장 종양성 질환 발생의 가장 큰 원인이다.^{1,2} 제균 치료의 적응증 또한 점차 확장되고 있는 추세로,³ 최근 헬리코박터 감염과 위

암 발생과의 연관성이 규명되면서 위암 예방을 위한 가장 중요한 수단으로서 그 중요성이 더욱 더 강조되고 있다.^{2,4,5} 특히 높은 위암 발생률을 보이는 일본에서 2013년 헬리코박터 연관성 위염에까지 보험급여 대상을 확장한 이래로, 제균 치료 건수가 급증세를 보이고 있다. 이에 따라 치료 건수 증가와 더불어 항생제 내성 관련 치료 실패가 증가할 것이 예상되었으며,⁶ 실제 증가하는 것으로 밝혀지고 있어 향후 큰 문제로 대두될 것으로 예상된다.⁷

*H. pylori*에 대한 제균 치료지침은 국가에 따라 상이한 양상을 보이는데, 이는 해당 지역의 인구학적 특성 및 항생제 사용량과 관련된 내성 유병률 차이에 의한 것이다.^{1,7} 우리나라의 2013년 개정된 진료지침은 1차 제균 치료로서 클라리스로마이신 포함

Received: August 22, 2019 Revised: October 11, 2019 Accepted: October 18, 2019

Corresponding author: Nayoung Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant for the Global Core Research Center (GCRC), funded by the Korean government (MSIP) (No. 2011-0030001).

삼제요법(clarithromycin-containing triple therapy), 2차 제균 치료로서 비스무스 포함 사제요법(bismuth quadruple therapy)을 권고하고 있다.⁸ 클레리스로마이신 내성이 의심되는 환자의 경우 비스무스 사제요법을 1차 요법으로 사용토록 권하고 있으나 1차 비스무스 사제요법 실패 시에는 기존에 사용되지 않던 항생제 두 가지를 포함하여 제균 요법을 구성하도록 권유하고 있다.⁸ 현재 유럽 가이드라인에서는 이 경우 퀵론 포함 삼제요법(fluoroquinolone-containing triple therapy)을 권유하고 있으나 우리나라에서는 높은 내성 문제로 인하여 적극적으로 사용하지 못하고 있다.⁸

퀴놀론 포함 삼제요법은 레보플록사신(levofloxacin) 혹은 모시플록사신(moxifloxacin)을 아목시실린(amoxicillin), 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 함께 투여하는 제균 치료법으로서 7일에서 14일간 사용된다.⁹⁻¹¹ 그동안 국내 보고에 의하면 2000년대 중반 약 70%대의 제균율을 보이는 것으로 알려져 있다.¹² 퀵론 포함 삼제요법은 복용이 간편하고 부작용이 적어 비스무스 포함 사제요법의 대체 약제로 널리 연구되었지만 제균을 자체가 기존 비스무스 포함 사제요법에 비하여 뛰어나지 못하였고, 현재는 비스무스 포함 사제요법 실패 후 사용할 수 있는 구제 요법의 하나로 여겨지고 있다.^{11,12} 하지만 호흡기내과, 이비인후과 질환에서 사용량 급증으로 인한 내성 유발 가능성이 여러 문헌에서 제시되었고, 이로 인하여 내성 연관 치료 실패의 위험성이 큰 것으로 여겨져 우리나라에서는 널리 사용되고 있지 못한 상태이다.¹³ 하지만 최근 발전하고 있는 감수성 기반 치료법에서 퀵론 내성이 사전 배제된 경우에 한하여 퀵론 포함 삼제요법을 사용해볼 수 있다는 최근 연구가 발표되기도 하였다.¹¹

한국에서도 2018년부터 소화성 궤양, 저등급 점막관련림프조직 림프종과 조기위암 절제술 후에 해당하지 않더라도 *H. pylori*에 대한 제균 치료가 가능해짐에 따라 내성 연관 치료 실패가 더 큰 문제로 불거질 가능성이 높다.^{6,14} 이에 효과적인 2차 제균 치료법으로서 비스무스 포함 사제요법이 자리잡고 있는 상태이나 부작용이 우려될 경우에 한하여 퀵론 포함 삼제요법의 경험적 제균율이 얼마나 될지 알아보는 것은 향후 제균 치료법 선택에 큰 도움이 될 것이다. 본 연구기관은 2003년 개원한 이래로 2차 제균 요법으로서 비스무스 사제요법을 쓰기 어려운 사람들 일부를 대상으로 퀵론 포함 삼제요법을 시행하고 있는 상태로,⁴ 그동안의 제균율과 부작용 및 지난 16년간의 변화 추세를 알아보고자 후향적 단일기관 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자 및 자료 수집

2003년 6월부터 2018년 9월까지 분당서울대학교병원으로 내원한 환자들을 후향적으로 분석하였다. 환자들 중 이전 *H. pylori* 제균력이 없는 대상자는 제외하였고, 본원 또는 타원에서 1차 제균 치료로서 PPI 포함 삼제요법(PPI, clarithromycin, amoxicillin) 치료에 실패한 대상자만을 본 연구에 포함하였다. 대상자는 퀵론 포함 삼제요법 시작 시점으로 2003~2006년, 2007~2009년, 2010~2012년, 2013~2015년, 2016~2018년의 다섯 그룹으로 분류하였다. 연구 대상자의 성별, 나이, 내시경 진단 등 기본 인구학적 정보 및 질환 관련 기초 정보를 수집하여 분류하였다. 환자가 저도 및 고도이형 선종, 과형성 폴립, 상피화 병변의 경우는 양성 종양(benign neoplasm)으로, 위선암 혹은 점막관련림프조직 림프종의 경우 악성 종양(malignancy)으로 분류하였다. 본 임상시험 계획은 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1902/524-102).

2. 헬리코박터 감염 및 제균 치료 여부 확인

H. pylori 제균 치료 전 감염 여부를 확인하기 위하여 Giemsa 염색, H&E 염색 및 배양검사, 신속요소분해효소검사 혹은 요소호기검사 중 1개 이상에서 양성 소견이 나오면 *H. pylori* 균 현성 감염으로 진단하였다. 치료 후 제균을 확인하기 위하여 요소호기검사를 주로 시행하였으며 제균 치료 종료 최소 4주 이후에 시행되었다. 요소호기검사 결과값이 제균 여부를 판명하기에 불분명하였거나 환자가 명확히 추적 위내시경 검사를 시행해야 할 필요가 있었던 경우에 한하여, 위 전정부와 체부 각각 두 가지 장소 이상에서 시행한 조직검사 결과 음성으로 확인되었을 때 제균 치료 성공으로 간주하였다. 요소호기검사를 시행하기 전 최소 4시간 금식하였으며, 검사 식이는 주어지지 않았다. ¹³C-urea powder (UBiTKit™; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan) 100 mg을 물에 용해시켜 복용 20분 후 날숨을 채취하였다. 기준점은 2.5‰로 설정하였으며 동위원소 질량 분석기(UBiT-IR300; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.)를 사용하여 분석하였다.¹⁵

3. 퀵론 포함 삼제요법

연구 대상자들은 2차 제균 요법으로서 esomeprazole 20 mg 하루 2회, amoxicillin 1,000 mg 하루 2회, moxifloxacin

(Avelox; Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany) 400 mg 하루 1회를 투여받았다. 투약받은 기간은 각각 7일, 10일 및 14일이었다.¹¹ 2010년부터 esomeprazole을 증량하여 40 mg 하루 2회 투여로 변경하였다. 모든 대상자들에게 약제 부작용과 치료 중단 시 발생할 수 있는 문제점, 제균 실패에 대한 문제점을 사전에 설명하였다. 치료 종료 1주일 후 순응도 조사를 위하여 남은 알약의 개수를 조사하였다. 순응도는 85% 이상이면 만족스러운 것으로 간주하였다. 부작용은 각 항목별로 중증도를 Common Terminology Criteria for Adverse Events 버전 4.03에 따라 기록하였다.

4. 통계 분석

제균 치료율은 intention-to-treat (ITT) 및 per-protocol (PP)로 분석하였다. 제균 치료를 위한 약물 처방이 확인된 사람은 모두 ITT로 분석되었다. 한편, 처방약을 85% 이상 복용하고 제균 여부 확인을 위한 검사를 적절히 수행한 결과 치료 성공, 실패가 명확히 기록된 경우에 한하여 PP 분석에 포함하였다. ITT 분석에서 추적 관찰 소실된 사례에 대해서는 제균 실패로 분류하여 분석하였다. 통계적 분석을 위하여 PASW for Windows version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 범주형 변수 분석을 위하여 chi-square test 분석을 시행하였으며, 연속형 변수 분석 및 추세 분석을 위하여 ANOVA 분석법 및 linear by linear association이 사용되었다. 95% 신뢰도(95% CI)

로 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 인구학적 특성

이 연구는 2003년부터 2018년까지 진행되었다. 연구 대상자는 총 824명이었(Table 1). 연구 대상자들의 평균 연령은 55.7세였으며, 남성 대 여성의 비율은 408명 대 416명이었. 총 연구 기간에 걸쳐 7일/10일 치료와 14일 치료를 받은 사람은 각각 27.9% (230/824) 및 72.1% (594/824)로 14일 치료를 받은 사람이 훨씬 많았는데, 그 이유는 퀴놀론 내성이 증가하면서 7일/10일 치료의 제균율이 감소하여 14일 요법으로 치료 기간 연장이 불가피하다는 내용의 연구¹¹를 보고하면서 14일로 바꾸었기 때문이다. 이의 영향으로 7일 혹은 10일 치료를 받은 사람은 2003~2006년에 194명이었지만 2007년부터 그 비율이 축소되어 2007~2009년에 12명, 2010~2012년에 1명, 2013~2015년에 11명, 2016~2018년에 5명이었. 2007년 이후 7일/10일 치료는 항생제에 대한 거부감 등 순응도 저하가 우려되는 경우에 한하여 제한적으로 시행되었다. 한편 2007~2009년은 356건의 퀴놀론 포함 삼제요법이 이루어져 가장 많이 시행된 기간이었다. 연구 대상자들의 내시경 진단에서 위염(gastritis)이 61.9%로 가장 많았으며, 위 및 십이지장 궤양을 포함한 궤양성 질환(peptic ulcer disease)이 24.2%로 두 번째로 많았다.

2. 퀴놀론 포함 삼제요법의 제균율 변화

전체 연구 기간에 걸친 ITT 제균율은 72.1% (95% CI, 69.0~75.1)였으며, PP 제균율은 76.3% (95% CI, 73.4~79.3)로 조사되었다. 89.1%의 대상자들이 90% 이상 시험약의 복용을 완료하였고, 85% 미만으로 복용하였던 대상자는 7.5%였다 (Table 2). 연구 기간을 3년의 간격으로 분석하여 보았을 때,

Table 1. Baseline Characteristics

Variable	Total (n=824)
Age (years)	55.7±12.2
Male/female	408/416
Endoscopic diagnosis	
Gastritis	510 (61.9)
Peptic ulcer disease	199 (24.2)
Benign neoplasm	36 (4.4)
Malignancy	79 (9.6)
Treatment duration	
7 or 10 days	230 (27.9)
14 days	594 (72.1)
Treatment periods	
2003~2006	194 (23.5)
2007~2009	356 (43.0)
2010~2012	102 (12.4)
2013~2015	87 (10.6)
2016~2018	87 (10.6)

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

Table 2. Treatment Efficacy

	ITT (n=824)	PP (n=778)
Successful eradication	594 (72.1)	594 (76.3)
95% CI	69.0~75.1	73.4~79.3
Drug compliance		
≥90%	750 (91.0)	
85~90%	28 (3.4)	
<85%	46 (5.6)	

Values are presented as n (%).

ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

Fig. 1. Changes in the eradication efficacy of fluoroquinolone-containing triple therapy during 2003~2018. ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

Table 3. Adverse Events

	Total (n=209)
Bloating	9 (4.3)
Epigatric pain	20 (9.6)
Anorexia	1 (0.5)
Taste change	7 (3.3)
Nausea	18 (8.6)
Vomitting	5 (2.4)
Abdominal pain	2 (1.0)
Headache	2 (1.0)
Dyspepsia	10 (4.8)
Diarrhea	41 (19.6)
Constipation	2 (1.0)
Et cetera	14 (6.7)
Any side effect	92 (44.0)

Values are presented as n (%).

제균율의 유의한 감소 및 증가는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 단, PP 분석으로 한정하여 보았을 때 PP 제균율은 전체 기간에 걸쳐 70~80%대로 안정적인 양상이었으나 2016~2018년의 기간에 64.4% (95% CI, 54.1~74.6)를 기록하고 있어 통계적으로 유의한 양상의 감소를 보여주었다($P=0.046$). 7일/10일 치료와 14일 치료 사이에 5개 시기별로 제균율 차이 및 변화 추세에 대하여 비교 분석하여 보았으나 ITT, PP 분석 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

3. 부작용

퀴놀론 포함 삼제요법에 대한 부작용은 13개 항목으로 분류되었다. 연구 대상자 중 209명에게서 부작용에 대한 정보를 수집할 수 있었다. 가장 흔하게 기록된 부작용은 설사가 19.6%였으며, 상복부 통증 9.6%, 구역 8.6% 순으로 흔한 빈도를 보였다(Table 3). 그 외 가슴 답답함, 어지러움 등 비특이적 증상을 호소한 사람의 비율은 6.7%였다. 7일/10일 치료와 14일 치료 간의 부작용 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한, 연구 기간 전체에 걸쳐 즉각 치료가 필요한 중대한 부작용은 관찰되지 않았다.

고찰

H. pylori 제균 치료는 위·십이지장 궤양에 대하여 확실한 적응증을 인정받고 있는 상태이며, 위암 예방에 대해서도 그 효과 증명이 되었다.^{2,8} *H. pylori*에 대한 제균 치료 대상이 확대됨에 따라 치료 건수가 증가하고 있으며, 내성 관련 치료 실패의 위험성도 함께 높아지고 있다.¹ 2013년 개정된 한국의 *H. pylori* 치료 가이드라인에 따르면, 1차 제균 치료가 실패할 경우 비스무스 포함 사제요법을 시행하도록 권유하고 있다.⁸ 하지만 실제 비스무스 포함 사제요법은 복용 방법이 매우 불편하고 구역, 구토, 기력 저하, 변비 등의 부작용이 심하여 10일 이상 복용을 완료하기가 매우 어렵지만, 10일 이상 복용할 경우 메트로니다졸(metronidazole) 내성 연관 치료 실패를 극복할 수 있

는 것으로 알려져 있어 현재에도 지속 사용 중인 상태이다.⁸

2000년대 중반부터 비스무스 포함 삼제요법의 대안으로 퀴놀론 포함 삼제요법이 많이 연구되기 시작하였다. 퀴놀론은 세균의 세포 분열에 필수적인 헬리카아제(helicase)를 억제하는 항생제로서,^{10,13,16} 경구 복용 시 높은 생체 이용률을 보여주고 있어 각종 감염증 및 결핵의 치료에도 사용되고 있다.¹⁷ 또한 *H. pylori* 치료에 사용되는 수준의 7~14일간의 경구 투여는 기존 비스무스 삼제요법에 비하여 유의할 정도로 낮은 부작용 발생 빈도와 약제 순응도를 보여주어 유용한 2차, 3차 제균 요법으로 각광받았었다.^{1,9,16,18} 하지만 2010년대에 접어들어 호흡기 내과, 이비인후과 질환에서의 퀴놀론 사용이 원인으로 추정되는 퀴놀론계 항생제의 내성 유병률 증가가 관찰되기 시작하였고,¹³ 이를 보완하기 위하여 14일로 치료 기간을 늘렸음에도 불구하고 기존 비스무스 삼제요법에 비하여 높은 제균 효과를 보여주지 못하여 현재 국내의 퀴놀론 관련 연구는 다소 정체되어 있는 상태이다.^{11,18,19}

본 기관에서는 *H. pylori*에 대한 2차 제균 요법으로서, 2010년대 이후에도 연간 약 30여 정도의 퀴놀론 포함 삼제요법을 시행해오고 있다. 내성 증가로 인한 치료 실패 건수가 다소 증가하기는 하였으나 2015년까지는 70% 후반의 제균율을 보여주고 있었다. 이는 국내 타기관에서 보고된 60% 제균율보다 약 5~10% 가량 높은 것으로 평가된다.¹⁹ 본 기관에서 시행된 퀴놀론 기반 삼제요법은 14일 치료의 비율이 72% 정도로 높았다는 점, 타기관에서는 주로 레보플록사신이 사용되었지만 본 기관에서는 그람 음성균에 대한 항균력이 조금 더 좋은 것으로 알려진 목시플록사신이 사용되었다는 점이 제균율 차이의 원인으로 보인다.^{9,20} 그럼에도 불구하고 2013~2015년 기간에서의 PP 제균율이 일시적으로 80%를 상회하였던 것 외에는 80%를 넘는 적이 없어 비스무스 삼제요법의 효과에는 미치지 못하였다.^{14,19} 하지만 부작용이 적고, 약 92.5% 이상의 환자들이 85% 이상의 좋은 순응도를 보였다는 점을 고려할 때, 비록 제균 효과는 비스무스 삼제요법에 미치지 못하였지만 비스무스 삼제요법을 사용하기 불가능한 사람에 대하여 적절한 대안이 될 가능성이 있어 보인다. 하지만 2016~2018년간의 조사에서 비록 PP 분석에 한정되어 있기는 하나 통계적으로 유의한 양상의 제균율 감소가 관찰되었다. 최근 본 기관에서 자체적으로 실시한 제균 유병률 조사에서 퀴놀론계 항생제 내성률이 2015년 40%에서 2017~2018년 60%로 급증하는 양상을 보였는데,²¹ 이는 최근 발표된 전국 다기관 항생제 내성 유병률 조사 결과에서 퀴놀론계 내성률이 최소 20%에서 50%까지 보고되었다는 결과와도 유사하다.⁷ 이 점을 종합할 때 향후 퀴놀론계 항생제 포함 제균 치료법의 내성 관련 치료 실패의 위험성이 증가할 가능성을 무시할 수 없을 것으로 보인다.

본 연구에서는 퀴놀론계 항생제 중 목시플록사신 연구만 포함하고 있어 전체 퀴놀론 포함 제균 요법을 정확히 반영하지 못하는 한계가 있다.¹⁸ 그러나 이전 제균 유병률 연구에서 목시플록사신과 레보플록사신은 거의 유사한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration) 분포를 보이고 있으므로 효과 차이는 유의하지 않을 것으로 예상된다.⁹ 과거 경기도 성남 지역은 타지역에 비하여 내성 유병률이 높게 나왔던 사례가 있으며,¹⁵ 또한 최근 발표된 전국 단위 연구에서도 지역 간 내성 유병률 차이가 존재하고 있음이 확인되고 있어,⁷ 이 연구의 결과도 경기도 성남 지역의 높은 내성 유병률에 의하여 과소평가된 상태일 가능성이 있다.¹³ 한편, 최근 들어 퀴놀론계 항생제의 안정성, 저혈당, 광과민성 등 신경계, 내분비계 부작용에 대한 우려가 증가하고 있는데, 향후 연구에서 이를 적극 반영하여야 할 필요가 있다.¹⁰

본 연구에서 PPI는 2009년까지 esomeprazole 20 mg 2회/1일 투여로 사용되었다. 이는 esomeprazole 20 mg이 과거 표준 용량으로 사용되었기 때문인데, 최근 Maastricht V 가이드라인에서의 권고사항과 esomeprazole 40 mg 2회/1일 투여법이 좋은 제균 결과를 보여주었다는 자료를 감안할 때, 2009년도까지의 다소 낮은 제균율의 원인이 내성률의 증가와 함께 esomeprazole 20 mg 2회/1일 투여가 원인일 가능성을 배제하기는 어렵다. 또한, 본 연구에서 조사된 ITT 제균율은 추적 관찰 소실된 사례에 대해서는 제균 실패로 분류하였기 때문에 제균이 되었으나 추적이 되지 않은 환자들이 모두 실패로 분류되어 실제 제균율보다 과소평가되었을 수 있다. 향후 정확한 결과를 얻기 위해서는 가능한 추적 관찰 소실 사례를 줄일 필요가 있다. 궁극적으로 단일군 연구 설계에서 벗어나 잘 설계된 비스무스 삼제요법과의 비교 연구가 필요하다.

요약하면, *H. pylori*에 대한 2차 제균 치료법으로서 퀴놀론 포함 삼제요법, 목시플록사신 포함 삼제요법은 지난 16년 동안 ITT, PP 분석에서 70%대의 제균율을 보여주었으며, 이는 2차 제균 요법으로서 다소 부족한 결과로 볼 수 있다. 또한 지역사회에서의 퀴놀론 내성 유병률 증가가 원인으로 보이는 제균율 감소 추세가 가속화되고 있어 향후 추세에 대한 지속적인 관심과 연구가 필요하다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Jung Won Lee	https://orcid.org/0000-0002-7945-1618
Nayoung Kim	https://orcid.org/0000-0002-9397-0406
Geun Kim	https://orcid.org/0000-0001-9014-8209
Siho Kim	https://orcid.org/0000-0002-3988-6481
Hwawon Nam	https://orcid.org/0000-0002-7149-0014
Siwon Lee	https://orcid.org/0000-0002-3442-9249
Cheol Min Shin	https://orcid.org/0000-0003-2265-9845
Young Soo Park	http://orcid.org/0000-0003-1893-7726
Dong Ho Lee	https://orcid.org/0000-0002-6376-410X

REFERENCES

- O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter* 2018;23 Suppl 1:e12519.
- 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.
- Kang JM, Kim N, Shin CM, et al. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter* 2012;17:86-95.
- Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
- Yoon K, Kim N. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia by eradication of *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2018;72:104-115.
- Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based *Helicobacter pylori* eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance. *Helicobacter* 2019;24:e12561.
- Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: a prospective multi-center study. *Helicobacter* 2019;24:e12592.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
- Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015;47:108-113.
- Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:103-114.
- Yoon H, Kim N, Lee BH, et al. Moxifloxacin-containing triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate. *Helicobacter* 2009;14:77-85.
- Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Trial of moxifloxacin-containing triple therapy after initial and second-line treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:111-117.
- 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.
- Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Risk factors of rescue bismuth quadruple therapy failure for *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:666-672.
- 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.
- Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. High efficacy of finafloxacin on *Helicobacter pylori* isolates at pH 5.0 compared with that of other fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7629-7636.
- Miehke S, Krasz S, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial on 14 versus 7 days of esomeprazole, moxifloxacin, and amoxicillin for second-line or rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011;16:420-426.
- Lim JH, Kim SG, Song JH, et al. Efficacy of levofloxacin-based third-line therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Gut Liver* 2017;11:226-231.
- Moon JY, Kim GH, You HS, et al. Levofloxacin, metronidazole, and lansoprazole triple therapy compared to quadruple therapy as a second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Gut Liver* 2013;7:406-410.
- Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow up *Helicobacter pylori* reinfection rate after second-line treatment: bismuth-containing quadruple therapy versus moxifloxacin-based triple therapy. *BMC Gastroenterol* 2013;13:138.
- Lee JY, Kim N, Nam RH, Choi SI, Lee JW, Lee DH. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. *Helicobacter* 2019;24:e12660.