

## *Helicobacter pylori*에 대한 3차 제균 치료의 최신지견

김지현

인제대학교 의과대학 부산백병원 소화기내과

### Recent Update on Third-line *Helicobacter pylori* Eradication

Ji Hyun Kim

Department of Gastroenterology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

The eradication rate of *Helicobacter pylori* has been decreasing progressively, primarily due to increased resistance to antibiotics. The widely used standard clarithromycin-based triple therapy regimen is no longer achieving eradication rate of 80% in intent-to-treat analysis in many countries. Due to the primary and secondary resistance to metronidazole, the key antibiotic for second line regimen, eradication rate of standard metronidazole based quadruple therapy is also decreasing. It is rational to check antibiotic resistance for selecting regimens in third-line rescue eradication therapy, but it requires time and resource. Limited studies regarding the efficacy of a dual regimen consisting of high dose proton pump inhibitor and amoxicillin showed controversial results. Efficacy of rescue regimens containing fluoroquinolones, such as levofloxacin and moxifloxacin, were reported to be insufficient due to increasing incidence of primary and secondary resistance. Eradication result of third-line rescue regimens with sitafloxacin, a novel quinolone of which the antibacterial activity towards *H. pylori* is more than 100-fold that of ciprofloxacin *in vitro*, is promising. Although prevalence of serious side effect such as myelotoxicity with rifabutin-based rescue regimen is reported to be lower than expected, wider use of rifabutin is still concerned regarding the emergence of resistant mycobacterial species. Rifaximin based rescue regimen is safer and cheaper than rifabutin based regimen. However, further investigation for better eradication rates by enhancing higher drug concentration in the gastric mucus layer needs to be evaluated. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:89-94**)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Third-line; Eradication

## 서론

*Helicobacter pylori*는 위염, 위십이지장 궤양, 위 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종 등의 중요한 상부위장관 질환의 유발인자임이 알려졌다, 최근에는 위암과의 연관성에 대한 연구결과도 확립되고 있다.<sup>1,2</sup> 이에 대한 제균 치료는 질환의 치료뿐만 아니라 예방에 핵심적인 역할을 한다. 1998년 국내 *H. pylori* 진단지침이 처음 발표된 이후, 2013년 개정안이 발표되었으며, 현재까지도 기존 삼제요법과 사제요법을 표준 1차, 2차 치료 방법으로 권고하고 있다.<sup>3</sup> 그러나 전 세계적으로 표준치료에 대한 제균율이 감소되고 있으며,<sup>4</sup> 국내의 연구에서도 지역에 따른 차이가 존재하지만, 1차 표준 삼제요법의 제균율이 80% 이하로 보고되고 있다.<sup>5,6</sup> 이는 사용되는 항생제들에 대한 1차 내성률이 30~60%까지 높게 보고되는 것

이 주된 이유로 생각된다.<sup>7,8</sup> 특히 핵심적인 역할을 하는 clarithromycin과 metronidazole에 대한 내성률이 눈에 띄게 증가하고 있어서,<sup>9-12</sup> 2차 제균요법의 제균율 역시 감소할 것으로 판단된다. 그러나 현재까지도 이들 두 항생제를 기반으로 하는 항생제 조합 이외의 대안이 제시되지 않으며, 최근 일본에서 발표된 *H. pylori* 진단과 치료지침에서는 2차 제균 치료로 기존의 bismuth가 추가된 사제요법 대신 amoxicillin과 metronidazole을 포함한 삼제요법을 일주간 투여하는 것을 권고하고 있다.<sup>13</sup>

1차, 2차 내성균주의 증가와 1차 제균율 감소에 따라 3차 구제요법이 필요한 상황이 증가할 것으로 예상되나, 현재까지 국내 3차 제균 치료제제의 적절한 조합에 대한 지침은 없으며, 일본의 지침에도 명확한 권고약제는 없는 상태이다.<sup>13,14</sup>

본고에서는 현재까지 국내외에서 연구된 3차 구제요법들을 소개하고 그 효과를 정리하고자 하였다.

Received: May 24, 2015 Accepted: May 29, 2015

Corresponding author: Ji Hyun Kim

Department of Gastroenterology, Inje University Busan Paik Hospital, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: +82-51-890-6930, Fax: +82-51-892-0273, E-mail: zep2000@hanafos.com

Copyright © 2015 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.

## 본 론

### 1. 3차 제균 치료의 원칙

현재까지도 제균 치료 결과에 가장 영향을 미치는 인자로는 환자의 순응도를 제외하면 항생제 내성 유무라 하겠다. 구제 제균 치료의 원칙은 두 가지 이상의 내성이 없는 항생제를 사용하는 것이며, 이 원칙은 3차 제균 치료에도 적용된다.<sup>15</sup> 특히 선행 치료 실패 시 내성유전자 획득과 선택 현상 등에 의해, 국내 표준 1차와 2차 제균 치료 약제에 포함되는 clarithromycin과 metronidazole 모두에 내성을 가진 균주에 감염이 되어 있을 가능성이 높다.<sup>16</sup> 따라서 3차 제균 치료는 이들을 포함하지 않은 두 가지 이상의 항생제 조합으로 이루어진 치료가 설득력 있다.

항생제 감수성 검사를 통한 약제의 조합은 이론적으로는 가장 효과적인 치료 방법의 근거가 될 수 있다. 2012년 Maastricht IV Consensus Report에서도 clarithromycin의 내성에 관계없이 2차 치료에 실패하게 되면, 배양 및 항생제 감수성 검사를 시행한 후 결과에 따른 항생제 조합에 의한 3차 치료를 진행하기를 권장하고 있다.<sup>17</sup> 그러나 실제 임상에서 *H. pylori* 배양결과를 적용하기에는 어려움이 있는데, 내시경을 시행해서 조직을 얻어야 하는 번거로움 이외에, 까다로운 배양 조건, 수 주에 이를 정도로 느린 성장속도, 동일한 환자에서 내성균과 감수성 균의 동시 검출 가능성, 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)의 불확실성, 다양한 배양방법에 의한 결과 해석의 어려움 등이 이유이다.<sup>18</sup> 국내의 한 연구에서도 배양검사에서 한 환자에서 두 가지 이상의 균주가 분리된 경우가 전체의 65.0%였고, 이중 항생제 내성의 특성이 모두 일치하였던 경우는 전체의 61.1%에 불과하였다.<sup>8</sup> 이러한 결과들은 구제 제균 치료에 있어서 *H. pylori* 배양 검사의 현실적 제한점을 시사하는 결과라 하겠다. 현재, 국제적으로 공인된 항생제 내성검사 기관인 National Committee for Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS)에서는 agar dilution 방법을 권장하고 있으며, 최근의 국내의 항생제 감수성 연구들도 이 방법을 사용하고 있다.<sup>8,10,16</sup> 그러나 *H. pylori* 제균 치료에는 여러 항생제가 사용되고 있음에도 불구하고, NCCLS에서 내성 판정 기준을 제시한 항생제는 clarithromycin이 유일하며, 이는 아직까지 전 세계적인 항생제 내성에 대한 정보가 부족하기 때문이다.<sup>18</sup> 항생제 감수성 검사에 따른 제균 치료의 효과를 보고한 연구결과에서 제균 치료율이 기대보다 낮으며,<sup>19,20</sup> 최근 2,202명을 대상으로 한 국내 Cohort 연구에서 감수성 검사를 고려하지 않은 경험적 구제치료로도, intent-to-treat (ITT) 분석 78.4%, per-protocol (PP) 분석 99.8%의 제균율을 보고하여, 감수성 검사의 실효성에 대한 근거가 부족한 상황이다.<sup>21</sup> 그

러나 동시에 clarithromycin에 대한 내성이 최종 제균율에 영향을 미친다는 결과를 보여, 구제치료의 효과에서 항생제 내성이 무관하지 않음을 시사하였다.

최근 제균율에 가장 영향을 미치는 항생제인 clarithromycin에 대한 신속 내성 검사가 소개되었으며, 이의 유용성에 대한 연구가 보고되었다.<sup>22</sup> 이 검사는 23 rRNA 점 돌연변이 중 A2142G, A2143G 돌연변이 유무를 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용해 검사하는 방법으로, 비용이 저렴하며, 빠른 시간 내에 결과를 알 수 있는 장점이 있다. 그러나 이론적으로 다제 내성균의 감염확률이 높은 3차 구제치료 환자에서 clarithromycin 단독 내성유무에 따른 맞춤형치료는 한계가 있다.

### 2. 경험적 3차 제균 요법

#### 1) 고용량 양성자펌프 억제제(proton pump inhibitor)와 amoxicillin 이제요법

고용량 proton pump inhibitor (PPI)와 amoxicillin 이제요법의 이론적 근거는 (1) 고농도의 PPI 투여와 이에 의한 위산도의 효과적인 증가는 항생제의 살균효과를 증가시킬 수 있으며, (2) 고농도의 PPI 자체가 직접적으로 *H. pylori*의 살균효과가 있고,<sup>23</sup> (3) 높게는 20~40%까지 보고되고 있는 clarithromycin이나 metronidazole에 비해 amoxicillin 내성률이 낮다는 점이다.<sup>16</sup> Amoxicillin의 살균효과는 위내 산도에 크게 영향을 받아서, 산도가 낮을수록 위점막내의 약물농도가 증가하고 *H. pylori*에 대한 MIC가 감소하는 효과가 있다. *In vitro* 실험에서 위 pH를 3.5에서 5.5로 올릴 경우 amoxicillin의 살균효과가 10배 이상 증가한다는 연구도 있다.<sup>24</sup> 고용량의 PPI 투여는 불응성 *H. pylori* 감염환자의 일부를 차지하고 있는 CYP2C19 신속대사자(extensive metabolizer)에서 효과적으로 위내산도를 낮출 수 있다.<sup>25-27</sup> 이제요법은 1990년대 중반 1차 제균 치료로서의 유용성에 대한 연구로 처음 소개되었으나, 이후 삼제요법에 비해 제균율이 유의하게 낮음이 보고되면서 통상적인 1차 및 2차 제균요법으로는 추천되지 못하였다.<sup>28,29</sup> 이후 metronidazole과 clarithromycin 모두에게 내성을 가진 환자들에서 구제치료로 통상용량의 3~4배 용량의 omeprazole과 amoxicillin (1일 3 g) 이제요법을 2주간 투여하였을 때 PP 분석 83.8%, ITT 분석 75.6%의 제균율을 보여 metronidazole과 tetracycline을 포함한 사제요법과 동등한 치료효과를 보임을 결과를 보고하였고,<sup>30</sup> 대만의 대규모 전형적 다기관 연구에서도 구제치료시 ITT 분석 89.3%의 높은 제균율을 보여,<sup>31</sup> 3차 구제요법으로서의 가능성을 제시하였다.

그러나 이제요법은 선행치료에 사용되지 않은, 두 가지 이상의 내성이 없는 항생제를 사용해야 한다는 구제치료의 원칙에 맞지 않는 치료법이다. 따라서 이제요법을 이용한 연구들에서

의 높은 제균율이 완전한 제균에 의한 것인지, 일시적인 균억제 효과에 의한 것인지에 대한 검증이 필요하다. 1차와 2차 표준 제균요법에 실패한 204명의 환자를 대상으로 한 전향적 다기관 무작위 연구에서, 8.2%의 낮은 amoxicillin 내성률에도 불구하고 이제요법 제균율은 ITT 분석 54.3%, PP 분석 56.7%로 낮았다.<sup>32</sup> 또한, 이제요법은 하루 4회, 2주간 복용해야 하며, 약물 복용 순응도에 문제가 있을 가능성이 있다.

### 2) Fluoroquinolone 포함 삼제요법

이상적인 경험적 3차 제균 치료 제제는 이전에 사용되었던 항생제들을 제외한 두 가지 이상의 새로운 항생제를 포함한 삼제요법을 이용하는 것이다. 그러나, 이 원칙에 부합하는 3차 제균 요법의 조합을 만드는 것은 현실적으로 매우 어려운 일이며, 따라서 대부분 연구들은 한가지 새로운 항생제와 비교적 내성률이 낮은 것으로 알려진 amoxicillin과의 조합으로 이루어진 삼제요법을 이용하여 시도되었다. 이 중 가장 많이 연구된 항생제로는 fluoroquinolone 계열 항생제인 levofloxacin, moxifloxacin 및 sitafloxacin 등이 있다.

2000년 초에 유럽을 중심으로 2차 제균 치료에 사용되는 표준 삼제요법의 낮은 순응도를 극복하기 위한 대안으로 levofloxacin을 포함한 삼제요법의 효과를 보고한 이후,<sup>33</sup> 3차 제균 치료제로 가능한지에 대한 연구가 있었다. 36명의 환자를 대상으로 levofloxacin (250 mg twice a day [bid])과 amoxicillin (1 g bid)을 포함한 삼제요법을 10일간 투여한 이태리의 연구에서 약 ITT 분석 83.3%의 비교적 높은 제균율을 보고하였다.<sup>34</sup> 그러나 같은 기관에서 연구대상자를 151명으로 늘려 동일한 삼제요법의 효과를 시행한 연구에서는 ITT 분석 76%, PP 분석 85%의 제균율을 보고하였다.<sup>35</sup> 이 연구에서 1차와 2차 제균 치료 방법들은 통일되지 못하였다. 이후 표준 1차와 2차 제균 치료에 실패한 91명을 대상으로 한 스페인의 전향적 다기관 연구에서는 500 mg bid의 levofloxacin을 포함한 삼제요법의 치료율이 ITT 분석 66%로, 기존 연구결과보다 낮았다.<sup>36</sup> 국내에서 3차 구제요법으로 levofloxacin을 포함하는 삼제요법의 효과에 대한 연구는 부족하며, 1차와 2차 제균 치료 방법으로 사용된 연구에서 51.6~69.8%로 기존의 표준 치료 방법과 비슷한 제균율을 보였다.<sup>37,38</sup> 최근 1차, 2차 표준 제균 치료에 실패한 14명을 대상으로 한 국내의 다기관 연구에서 57.1%의 제균율을 보고한 연구가 있으며,<sup>38</sup> 2013년 보고된 일본의 다기관 연구에서도 levofloxacin, amoxicillin이 포함된 삼제요법의 제균율은 ITT 분석 43.1%에 그쳤다.<sup>32</sup> 이처럼 levofloxacin을 포함한 삼제요법의 제균율은 최근의 보고일수록 제균율이 낮아지고 있으며, 서양에서 보다 동양에서 제균율이 낮은 경향을 보인다. 이처럼 levofloxacin을 포함한 제균 치료법 효과의 감소원인은 levofloxacin에 대한 1차 내성률의 증가뿐만 아니라, 2차

내성 발생의 증가에 의한 것으로 생각된다. 2차내성이란 선행 제균 치료가 실패한 환자에서 배양된 균주의 항생제 내성률을 의미하며, 대부분의 항생제에서 1차 내성률에 비해 2차 내성률이 높은 현상을 보인다.<sup>39</sup> 2차내성이 발생하는 기전은, 유전자 변이 등을 통해 내성을 획득한 *H. pylori* 균주가 선행 제균 치료에 제균되지 않고 오히려 증식하는 선택 현상과 다른 항생제에 대한 교차내성의 증가 등으로 설명된다.<sup>40</sup> 베트남의 연구에서 2차내성의 경우 다제내성균의 빈도가 78.9%로 높고, 특히 clarithromycin과 metronidazole에 내성이 있는 경우 levofloxacin에 대한 내성이 각각 42.4%와 76.1%로 높았다.<sup>41</sup> 국내 연구에서도 levofloxacin에 대한 2차 내성률이 50%로 1차 내성률에 비해 유의하게 높았으며,<sup>16</sup> 이러한 결과들은 표준 치료 실패 시 levofloxacin에 대한 선택현상과 clarithromycin과 fluoroquinolone 사이의 교차내성 등이 원인이다. 25%까지 보고되고 있는 국내의 높은 levofloxacin 1차 내성률과 2차 내성률의 증가를 고려할 때, levofloxacin을 포함한 제균요법은 3차 제균 치료 약제로 적합하지 않겠다. Moxifloxacin이 levofloxacin의 대체약물로 제시되었으나 levofloxacin과의 교차내성이 증명되었고,<sup>6,41</sup> 국내 연구에서 구제치료 시 제균결과가 62.7%로 낮아 구제치료 약제로는 적합하지 않다.<sup>42</sup>

최근 일본에서 새로운 fluoroquinolone계 항생제인 sitafloxacin에 대한 연구결과가 있었다. Sitafloxacin은 새로운 quinolone계열의 항생제로 헬리코박터 살균력이 ciprofloxacin에 비해 100배 이상 높다.<sup>43</sup> 뿐만 아니라, fluoroquinolone계 항생제의 중요한 내성기전인 *gyrA* mutation을 보이는 헬리코박터에 대해서도 살균효과가 있다.<sup>44,45</sup> 1차, 2차 표준 제균 치료에 실패한 환자를 대상으로 한 일본의 연구에서 lansoprazole, amoxicillin과 sitafloxacin 100 mg bid의 삼제요법을 통한 구제치료시 ITT 분석 70~78.2%의 만족스러운 제균율을 보였으며, MIC를 1 µg/mL로 했을 때, 내성균주가 7.7%에서 만 관찰되었다.<sup>32,46,47</sup> 현재까지는 일본 이외의 지역에서는 사용할 수 없으나, 향후 다제내성균주에 의한 감염이 의심되는 경우 효과적인 대안이 될 수 있겠다.

### 3) Rifamycin 유도체 포함 삼제요법

Rifabutin은 rifamycin S의 유도체로 만들어진 반합성 항결핵제로 rifampicin에 내성을 보이는 결핵균과 mycobacterium avium-intracellarae 등과 같은 비정형결핵에 주로 사용되고 있다. 헬리코박터 제균 치료에 사용되는 다른 항생제와는 달리 살균효과가 pH의 영향을 덜 받는 장점이 있다.<sup>48</sup> 구제치료 요법에서 rifabutin을 포함한 제제의 효과에 대한 연구는 2000년대 초반 유럽과 미국 등을 중심으로 연구되었으며, 11개 연구를 분석한 메타분석에서 ITT 분석 73%의 제균결과를 보였다.<sup>49</sup> 그러나 이 분석에서 3차 제균 치료 제균율은 66%로 2차 구제

요법 제균율인 79%보다는 낮은 경향을 보였다. Rifabutin에 대한 항생제 내성을 검사한 연구는 제한적이나 1.3~2.4%로 매우 낮았다.<sup>49</sup> 최근 국내 연구에서 3차 제균 치료로서 rifabutin (150 mg bid) 포함 1주간의 삼제 요법의 효과를 PPI의 용량을 달리하여 비교한 연구에서 통상용량의 PPI와 두 배 용량의 PPI를 투여하였을 때 각각 ITT 분석 제균율이 78.1%와 96.3%임을 보고하여, 고용량 PPI를 포함한 이제요법에 rifabutin을 추가한 형태의 삼제요법이 보다 효과적인 3차 구제요법이 될 수 있음을 제시하였다.<sup>50</sup> Rifabutin을 포함한 제제의 우수한 효과에도 널리 적용되지 못하는 이유는 (1) 골수억제 부작용에 의한 심각한 백혈구 감소증과 혈소판 감소증의 가능성 (2) rifamycin유도체 내성 *Mycobacterium tuberculosis* 발현 가능성, (3) 비싼 비용 등이 있다. 메타분석에서 rifabutin 포함 삼제요법시 골수억제 부작용은 1.5~3% 정도의 빈도로 발생하였으나, 대부분 약물 중단 후 수일 내에 회복되었고, 발열과 같은 증상이 동반된 경우는 매우 적었다.<sup>49</sup> 이는 기존의 rifabutin 관련 골수억제의 부작용은 AIDS와 같은 면역억제 환자에서, 하루 600 mg의 고용량을 오랜 기간 동안 사용 하였을 때 발생하였으며, 1주 정도로 치료를 종료하는 제균 치료에서는 중대한 합병증의 빈도가 낮았던 것으로 생각된다. 현재까지 1주간의 rifabutin 치료시 내성 *mycobacterium* 균주의 발생빈도에 대한 연구는 부족한 상태이나, 결핵의 유병률이 높은 국내의 상황을 고려할 때 구제치료로 rifabutin의 사용에 대한 안전성을 증명할 수 있는 추가연구가 필요하다.

Rifaximin은 rifampicin과 rifabutin과 같은 rifamycin 유도체로서 위장관내에서 흡수율이 낮아 혈액내의 농도를 높이는 효과가 낮아서 골수억제와 같은 중대한 합병증의 빈도가 낮은 장점이 있으며, *in vitro*에서 *H. pylori*에 대한 항균효과가 증명되면서 제균 치료제로서 가능성이 제시되었다.<sup>51,52</sup> 그러나, 점막내의 약물농도를 충분히 증가시키기 어려운 단점이 있으며, 1차 치료로 levofloxacin, clarithromycin, metronidazole 등과 병합치료 시 제균율이 50~60%로 낮아, 널리 사용되지 못하였다.<sup>53,54</sup> 58명의 1차, 2차 표준 제균 치료에 실패한 환자를 대상으로 구제치료로 rifaximin의 효과를 시험한 연구에서 rifaximin (200 mg tid), levofloxacin (500 mg one a day [qd])을 PPI와 1주간 투여한 연구에서 ITT 분석 66.7%의 제균율을 보였다.<sup>55</sup> 아직 구제치료에서 rifaximin 효과에 대한 근거는 부족하나 rifabutin의 부작용에 대한 우려를 최소화할 수 있는 대안이 될 수 있을 것으로 기대된다. 또한, bioadhesive rifaximin 형태의 투여나,<sup>56</sup> proteinase나 acetylcystein과 같은 mucolytic agent와의 병합투여를 통해서 제균율 향상을 기대해 볼 수 있다.<sup>57,58</sup>

## 결론

통상의 1차, 2차 제균 치료에 실패한 환자에서는 선택현상이나 교차내성에 의해 다제 내성균에 감염되어 있을 가능성이 높으며, 특히, 제균 치료에서 중요한 역할을 하는 clarithromycin과 metronidazole에 대해 모두 내성이 있을 가능성이 높다. 고용량 PPI와 amoxicillin을 병합한 이제요법, fluoroquinolone, rifabutin, rifaximin 등을 포함한 구제요법이 소개되었으나, 대규모의 전향적의 무작위 비교연구가 어려워 치료 방법간의 우월성에 대한 근거는 부족하다.

고용량의 PPI와 amoxicillin 병합 이제 요법은 효과적인 위내 pH상승을 통한 amoxicillin의 항균효과의 상승과 CYP2C19 genotype에 따른 PPI 효과의 차이를 고려한 구제치료 방법이나, 구제치료의 약제조합의 원칙에 맞지 않은 단점이 있다. 기존의 levofloxacin, moxifloxacin 등의 fluoroquinolone을 포함하는 구제치료법은 2차내성, 교차내성과 선택현상 등에 의한 내성균주가 50% 이상 보고되면서 제균효과 역시 회의적이며, 최근 개발된 sitafloxacin 포함 구제치료 효과가 희망적이다. Rifabutin은 내성균주의 빈도가 낮고, 비교적 높은 제균율을 보이며, 우려했던 골수억제에 의한 부작용의 빈도가 낮아 효과적인 대안이 될 수 있으나, 높은 약제비와 결핵유병률이 높은 국내의 사정을 고려하여야 한다. Rifaximin은 비교적 싸고, 골수억제나 내성결핵균 발현 등의 부작용은 적으나, 위점막내 약물 농도를 높이기 위한 투여방법에 대한 추가연구가 필요하다.

이러한 새로운 약제들을 기본으로 하는 3차 제균 치료 방법들이 제시되고 있으나, 국내의 적절한 3차 제균 치료 약제의 전향적인 다기관 연구는 부족하다. Clarithromycin과 metronidazole에 대한 1차, 2차 내성률이 증가되고 있는 국내의 사정을 고려할 때,<sup>16,59</sup> 향후 표준 1차와 2차 제균 치료에 실패한 환자들의 비율 역시 증가할 것으로 예측된다. 특히, 조기 위암의 내시경 치료 제균 치료의 당위성이 확립되면서 이에 대한 제균 치료 빈도 역시 증가할 것이다. 3차 제균 치료 제제에 대한 전국적인 다기관 연구가 필요한 시점이다.

## REFERENCES

1. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al; Japan Gast Study Group. 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.
2. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early

- gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:39-46.
3. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
  4. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
  5. Kim KB, Kim YS. Recent trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy: focusing on first line treatment. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2014;14:237-241.
  6. 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.
  7. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009;14:86-90.
  8. 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.
  9. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-1384.
  10. 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.
  11. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:985-1001.
  12. Zullo A, Perna F, Hassan C, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1429-1434.
  13. Lee SY. New guidelines for *Helicobacter pylori* treatment: comparisons between Korea and Japan. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:151-157.
  14. Ahn JY, Jung HY. Current status of second-line and third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2010;10:1-5.
  15. Kim N. The effect of antibiotic resistance on the eradication of *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:82-86.
  16. 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.
  17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
  18. Kim JM. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:337-349.
  19. Avidan B, Melzer E, Keller N, Bar-Meir S. The effect of culture results for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *Isr Med Assoc J* 2001;3:163-165.
  20. Gomollón F, Sicilia B, Ducóns JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-1338.
  21. Yoon K, Kim N, Nam RH, et al. Ultimate eradication rate of *Helicobacter pylori* after first, second, or third-line therapy in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:490-495.
  22. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *J Infect Dis* 2013;208:1123-1130.
  23. Kawakami Y, Akahane T, Yamaguchi M, et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:458-461.
  24. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8: 888-889.
  25. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.
  26. Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:158-168.
  27. Liou JM, Chen CC, Chang CY, et al; Taiwan *Helicobacter* Consortium. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:450-456.
  28. Miehlike S, Mannes GA, Lehn N, Hele C, Stolte M, Bayerdörffer E. An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin cures *Helicobacter pylori* infection more effectively. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:323-329.
  29. Bayerdörffer E, Miehlike S, Mannes GA, et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1995;108:1412-1417.
  30. Miehlike S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003;8:310-319.
  31. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:895-905.e5.
  32. Murakami K, Furuta T, Ando T, et al; Japan GAST Study Group. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2013;48:1128-1135.
  33. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for per-

- sistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
34. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003;35:232-236.
  35. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45-49.
  36. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, et al; *H. pylori* Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-247.
  37. Lee JH, Hong SP, Kwon CI, et al. The efficacy of levofloxacin based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:19-24.
  38. Jeong MH, Chung JW, Lee SJ, et al. Comparison of rifabutin- and levofloxacin-based third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:401-406.
  39. Seck A, Mbengue M, Gassama-Sow A, Diouf L, Ka MM, Boye CS. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Dakar, Senegal. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:137-140.
  40. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-1277.
  41. Phan TN, Santona A, Tran VH, et al. High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin- and metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:244-248.
  42. Chung KH, Lee DH, Jin E, et al. The efficacy of moxifloxacin-containing triple therapy after standard triple, sequential, or concomitant therapy failure for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Gut Liver* 2014;8:605-611.
  43. Sánchez JE, Sáenz NG, Rincón MR, Martín IT, Sánchez EG, Martínez MJ. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to mupirocin, oxazolidinones, quinupristin/dalfopristin and new quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:283-285.
  44. Suzuki H, Nishizawa T, Muraoka H, Hibi T. Sifloxacillin and garenoxacin may overcome the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* with *gyrA* mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1720-1721.
  45. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, et al. Sifloxacillin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3097-3099.
  46. Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, et al. Sifloxacillin resistance in *Helicobacter pylori* isolates and sifloxacillin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:352-355.
  47. Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Efficacy of sifloxacillin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1643-1645.
  48. Heep M, Beck D, Bayerdörffer E, Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1497-1499.
  49. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-221.
  50. Lim HC, Lee YJ, An B, Lee SW, Lee YC, Moon BS. Rifabutin-based high-dose proton-pump inhibitor and amoxicillin triple regimen as the rescue treatment for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014;19:455-461.
  51. Mégraud F, Bouffant F, Camou Juncas C. In vitro activity of rifaximin against *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:184-186.
  52. Holton J, Vaira D, Menegatti M, Barbara L. The susceptibility of *Helicobacter pylori* to the rifamycin, rifaximin. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:545-549.
  53. De Giorgio R, Stanghellini V, Barbara G, Guerrini S, Ferrieri A, Corinaldesi R. Rifaximin and *Helicobacter pylori* eradication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1997;1:105-110.
  54. Gasbarrini A, Lauritano EC, Nista EC, et al. Rifaximin-based regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: a pilot study. *Dig Dis* 2006;24:195-200.
  55. Yun SP, Seon HG, Ok CS, et al. Rifaximin plus levofloxacin-based rescue regimen for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut Liver* 2012;6:452-456.
  56. Conway BR. Drug delivery strategies for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Curr Pharm Des* 2005;11:775-790.
  57. Gotoh A, Akamatsu T, Shimizu T, et al. Additive effect of pronase on the efficacy of eradication therapy against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2002;7:183-191.
  58. Huynh HQ, Couper RT, Tran CD, Moore L, Kelso R, Butler RN. N-acetylcysteine, a novel treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2004;49:1853-1861.
  59. 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.