

서울 3차 의료기관에서 분리한 헬리코박터 파일로리 항생제 내성률 변화

¹금강아산병원 내과, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

최원정¹ · 도기원¹ · 이진혁²

Changes in the Antibiotic Resistance Rates of *Helicobacter pylori* Strains Isolated in Tertiary Medical Institutions in Seoul

Won Jung Choi¹, Gi Won Do¹, and Gin Hyug Lee²

Department of Internal Medicine, ¹Geumgang Asan Hospital, ²Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Patient compliance and resistance to antibiotics are main factors determining the success of *Helicobacter pylori* eradication. This study provides basic data to verify the efficacy of currently implemented eradication therapy and reports changes in *H. pylori* resistance to all antibiotics used at Asan Medical Center, Seoul, Korea from 2004 to 2010.

Methods: We investigated the resistance rates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, ciprofloxacin, and levofloxacin in 88, 100, and 47 strains isolated from adult patients without *H. pylori* eradication history in 2004, 2007, and 2010.

Results: The resistance rate to amoxicillin increased from 5.0% in 2007 to 10.6% in 2010. The resistance rate to clarithromycin increased from 10.2% in 2004 and 11.0% in 2007 to 14.8% in 2010. However, no difference was observed in the resistance rate to metronidazole, and strains resistant to tetracycline were not detected at all in this study. The resistance rates to quinolone lingered at 15-17% for 3 years. The non-resistant strains to antibiotics accounted for 56% of the total in 2004 and 62% in 2007. In contrast, a decreasing tendency was found for those strains in 2010 (43%). No significant differences were shown in the multi-drug resistance rate or the co-resistance rates of amoxicillin and clarithromycin over the 3 years.

Conclusions: We showed increased resistance rates to clarithromycin and amoxicillin over the last 7 years, aligning with the results of previous studies performed domestically. Efforts are needed to inhibit the increase in resistant bacteria to maintain the effectiveness of eradication therapy. (Korean J Med 2014;86:308-313)

Keywords: Antibiotics; *Helicobacter pylori*; Resistance

Received: 2013. 1. 21

Revised: 2013. 5. 2

Accepted: 2013. 6. 18

Correspondence to Gin Hyug Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3180, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: jhlee409@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

헬리코박터 제균의 성공여부를 결정하는 주요 요소는 환자의 순응도와 항생제에 대한 내성 유무이다[1,2]. 유효한 제균요법으로 인정받기 위해서는 제균 성공률이 ITT (Intention to treat analysis) 80% 이상, PP (Per protocol analysis) 90% 이상이 되어야 한다[3]. 그러나 최근의 국내 일차 삼제요법의 제균율은 75-80% 정도로 보고되고 있다[4]. 더군다나 저하된 제균율은 환자의 순응도가 반영되지 않거나 임상실험의 엄격한 환자 관리 하에서 이루어진 성적이기 때문에 일반 외래 진료 환경에서는 제균 성공률이 훨씬 더 낮으리라 예상된다. 이 때문에 제균치료 대상을 선정하고 관리하는 과정을 더 엄격하게 하여 제균 성공률을 일정수준으로 유지할 필요가 있다는 주장도 있으나[5] 제균대상에 관해서는 최근의 가이드라인은 오히려 대상이 되는 환자의 범위를 더 넓히고 있다[6]. 이런 변화는 제균요법을 받는 환자가 늘어나면서 치료 실패로 인한 항생제 저항성을 갖는 균주가 늘어나고 결국 제균요법이 더 이상 믿을 만한 치료 방법이 되지 못할 수도 있다는 우려가 더 설득력을 갖는 배경이다.

이런 문제를 해결하기 위해서는 새롭고 강력한 제균요법의 개발, 제균치료 대상이 되는 환자에 대한 보다 엄격한 관리, 항생제 내성률의 정기적인 검사를 통한 적절한 제균요법 선택 등이 필요하다[7]. 그러나 우리나라에서는 아직 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)에 대한 내성률 검사가 정기적으로 이루어지지 않고 있으며 이에 대한 관리도 되지 않고 있다. 그간의 보고를 보면 서울대학교병원에서 가장 많은 수의 균주를 대상으로 발표하였고[8,9], 서울아산병원이 몇 개의 보고를 하였으며 다른 기관의 보고는 비교적 균주수가 적다[4,10]. 본 논문에서는 현재 쓰고 있는 제균요법의 유효성을 검증하는 기초 자료로서 2004년부터 2010년까지 서울아산병원에서의 각 항생제에 대한 *H. pylori* 내성 변화를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

H. pylori 균주 분리

2004년, 2007년, 2010년에 서울아산병원에서 *H. pylori* 제균력이 없는 성인 환자에서 분리한 88, 100, 47 균주를 대상으로 하였다. 균 분리를 위하여 채취한 위 점막을 무균 Petri dish에 넣고 수술용 칼을 이용하여 잘게 부순 뒤 *H. pylori* 배

양용 배지(Brucella broth agar, supplemented with 5% sheep blood and containing vancomycin (10 ug/mL), trimethoprim (5 ug/mL), amphotericin B (5 ug/mL), polymyxin B (2.5 IU)에 심어서 37°C 미세호기조건(5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂)에서 배양하였다. 각 균주들은 15% glycerol이 포함된 Brucella 액체배지에 넣어 -70°C에 보관하였다[8].

H. pylori 항생제 감수성 검사

Minimal inhibitory concentration (MIC)은 균 집락을 전혀 형성하지 않는 항생제의 최소 희석배수로 정의한다. MIC 검사 대상 항생제는 *H. pylori* 제균요법에 사용되고 있는 amoxicillin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), clarithromycin (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), metronidazole (Sigma), tetracycline (Sigma)과 더불어 quinolone 계열의 ciprofloxacin (Sigma)과 levofloxacin (Sigma)이었다. *H. pylori*에 대한 MIC를 검사하기 위하여 국제적으로 공인된 항균제 내성검사 기관인 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서 권고하고 있는 agar dilution법을 이용하였다. 즉 Mueller-Hinton 한천배지(Difco Laboratories)를 기본으로 하여 각각의 항생제를 2배 단위로 연속 희석하였다. 그 뒤 혈액 배지에서 72시간 배양한 *H. pylori* 균주(1×10^8 CFU)를 항생제가 포함된 Mueller-Hinton 한천배지에 micropipette을 이용하여 접종하였다. 균주를 접종한 배지를 37°C, 미세호기조건에서 3일 동안 배양한 뒤 균 집락 형성 여부를 관찰하였다. 각종 항생제에 대한 저항성 기준은 clarithromycin의 경우 NCCLS의 판정 기준에 따라 1.0 µg/mL 초과로 판정하였고 amoxicillin의 경우는 0.5 µg/mL 이상, metronidazole은 8 µg/mL, tetracycline은 4 µg/mL, levofloxacin은 1 µg/mL, ciprofloxacin은 1 µg/mL 초과로 정하였다. 실험의 정도 관리를 위하여 NCCLS에서 표준 균주로 사용하고 있는 *H. pylori* 균주(ATCC 43504)를 선택하였다[8,9].

통계 방법

이번 연구는 후향적 연구로 기존에 분리된 균주를 대상으로 의무기록을 조사하여 자료를 얻었다. SPSS 18.0을 이용하여 데이터를 분석하였다. 환자의 나이, 성별, 진단명, 연도별 항생제 내성률 차이를 비교하기 위해 one way ANOVA test, chi square test를 이용하였다.

결 과

대상 환자의 일반적 특성

이번 연구에 포함된 연구 대상 환자는 2004년 88명, 2007년 100명, 2010년 47명으로 총 235명이었다. 환자들의 연령, 성별, 질병 종류를 표 1에 정리하였다. 이번 연구에 포함된 군주들은 이번 논문을 위해 분리한 것이 아니고 진료 필요에 따라 군주를 분리했기 때문에 각 연도마다 환자의 구성이 달랐다. 2004년에는 건강검진 환자를 대상으로 하여 위염이 66%로 가장 많았으며 2007년에는 소화성 궤양환자의 비율이 가장 높았고 2010년에는 조기암의 내시경적 절제술 환자가 많이 포함되어 있어 위신생물 환자가 45%로 가장 많았다. 환자들의 연령, 성별은 세 연도 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

H. pylori 군주의 항생제 내성률 변화

Amoxicillin에 대한 내성률을 살펴보면 2007년에 5.0%, 2010년에 10.6%로 내성률이 증가하였다. Clarithromycin의 경

우도 amoxicillin과 마찬가지로 2004년 10.2%, 2007년 11.0%, 2010년 14.8%로 보고되어 내성률이 해마다 조금씩 증가하였다. 이번 연구에서 Metronidazole에 대한 내성률은 2004년 35.2%, 2007년 21.0%, 2010년 31.9%로 차이가 없었으며 Tetracycline에 대한 내성균주는 전혀 발견되지 않았다. Quinolone의 경우 2004년과 2007년에는 ciprofloxacin을 대상으로 내성률을 조사하였고 2010년에는 levofloxacin을 대상으로 조사하였는데 15-17% 정도로 큰 차이가 없었다(Table 2).

다약제 내성률 변화

항생제에 내성이 없는 균은 2004년에 56%, 2007년에 62%였고, 2010년에는 43%로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p = 0.066$). 2개 이상의 항생제에 내성을 보이는 다약제 내성률의 경우도 2004년에 11%, 2007년에 11%, 2010년에 15%로 통계적 유의성은 없었다($p = 0.283$). 표준 1차 치료에 사용되고 있는 amoxicillin과 clarithromycin에 동시 내성을 가지고 있는 균주는 2007년과 2010년 모두 4% 정도로 차이가 없었다(Table 3).

Table 1. Baseline characteristics of the patients for 2004, 2007, and 2010

| Year | 2004 | 2007 | 2010 | <i>p</i> value |
|--|--------------|-------------|--------------|----------------|
| Total (n) | 88 | 100 | 47 | |
| Number of men, n (%) | 56 (64) | 64 (64) | 31 (66) | 0.962 |
| Mean Age (range) | 50.7 (22-84) | 49.8 (4-78) | 52.9 (21-71) | 0.611 |
| Diagnoses | | | | 0.000 |
| Gastritis, n (%) | 58 (66) | 15 (15) | 8 (17) | |
| PUD, n (%) | 12 (14) | 69 (69) | 18 (38) | |
| Gastric neoplasms ^a , n (%) | 18 (20) | 16 (16) | 21 (45) | |

PUD, peptic ulcer disease.

^aGastric neoplasms including adenoma, early gastric cancer, advanced gastric cancer, mucosa-associated lymphatic tissue lymphomas.

Table 2. Prevalence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates

| | AMO | MTZ | TC | LEVO | CLA | CPR |
|----------------|----------|-----------|----|----------|-----------|-----------|
| 2004 No. (%) | NA | 31 (35.2) | 0 | NA | 9 (10.2) | 14 (15.9) |
| 2007 No. (%) | 5 (5.0) | 21 (21.0) | 0 | NA | 11 (11.0) | 17 (17.0) |
| 2010 No. (%) | 5 (10.6) | 15 (31.9) | 0 | 8 (17.0) | 7 (14.8) | NA |
| <i>p</i> value | 0.291 | 0.083 | | | 0.706 | 0.841 |

NA, not available; AMO, amoxicillin; MTZ, metronidazole; TC, tetracycline; LEVO, levofloxacin; CLA, clarithromycin; CPR, ciprofloxacin. Resistant cut-off values were defined as ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ for AMO, > 1 $\mu\text{g/mL}$ for CLA, > 8 $\mu\text{g/mL}$ for MTZ, > 4 $\mu\text{g/mL}$ for TC, and > 1 $\mu\text{g/mL}$ for CPR and LEVO.

Table 3. Multi-drug resistance during the 3 years

| Year | Number of resistant antibiotics | | | | | AMO + CLA |
|--------------|---------------------------------|---------|--------|-------|-------|-----------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 2004 No. (%) | 49 (56) | 29 (33) | 9 (10) | 1 (1) | 0 | |
| 2007 No. (%) | 62 (62) | 27 (27) | 6 (6) | 4 (4) | 1 (1) | 4 (4) |
| 2010 No. (%) | 20 (43) | 20 (43) | 6 (13) | 1 (2) | 0 | 2 (4.2) |

AMO, amoxicillin; CLA, clarithromycin.

고 찰

우리나라에서 *H. pylori* 제균요법에 사용되는 항생제에 대한 내성률은 1987년 이후 지금까지 지속적으로 증가하고 있다[11]. 이번 연구에서도 이전 국내 보고와 마찬가지로 지난 7년 동안 clarithromycin과 amoxicillin에 대한 내성률이 증가함을 보여주었다.

Amoxicillin에 대한 내성률은 한양대학교병원과 서울대학교병원의 자료에 의하면 1987년 분리 균주의 내성률은 0%, 1994년 5.6%, 2003년에는 18.5%로 내성 균주가 급속히 증가하였다[11]. 또한 분당서울대학교병원의 경우 2003년부터 2005년까지 분리 균주의 내성률은 6.1%, 2007년부터 2009년까지 내성률은 4.8%로 비교적 낮게 보고하였다[12]. 그러나 2003년부터 2005년까지 서울대학교병원 분리 균주의 내성률은 13.2%였고, 2008년 경기, 강원, 부산 세 곳에서 조사한 내성률은 9.1%였다[9]. 서울아산병원에서도 2007년에는 5%, 2010년에는 10.6%로 기존 논문과 마찬가지로 증가하는 경향을 보여 향후 이 항생제에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다.

Clarithromycin은 우리나라에 1997년부터 도입되어 현재 *H. pylori* 제균치료에 있어서 amoxicillin과 더불어 일차 약제로 사용되고 있다. 이번 연구에서 분리 균주의 clarithromycin에 대한 내성률은 2004년 10.2%, 2007년 11.0%, 2010년 14.8%였다. Kim 등[8]은 2003년에 13.8%의 내성률을 보고하였으며 분당서울대학교병원의 연구에서는 clarithromycin에 대한 내성이 2003-2005년 16.7%에서 2007-2009년 38.5%로 급격히 증가하였다고 보고한 바 있다[12]. 또한 2008년 경기, 강원, 부산 세 지역에서의 내성률은 26.3%로 보고하였다[9]. 그러나 본원에서 시행한 이번 연구에서는 10%대의 내성률을 보였는데, 이는 아마도 그전 연구에서 제균요법을 시행 받은 병력이 있는 환자가 포함되었을 가능성이 있다[12]. 제균율에 큰 영향을 미치는 clarithromycin의 내성률이 10% 초중반대

를 보여 아직은 clarithromycin을 1차 표준치료로 사용할 것으로 보이나 내성률이 증가하고 있으므로 향후 다른 요법이 필요할 가능성이 많다.

Metronidazole은 30% 이상의 높은 내성률로 인하여 1차 치료 실패 후 대체 항생제로 사용되고 있다. 우리나라에서 *H. pylori*의 metronidazole 내성률 보고를 보면 1994-1999년 40.5% [13], 2003년 66.2% [8], 2003-2005년 34.8%, 2003-2009년에는 27.5% [12]로 나타나 점차 감소하는 추세를 보고하였다. 이번 연구에서도 34% 정도의 내성률을 보여 2004년 이후 발표된 기존 보고들과 크게 다르지 않았으나 뚜렷한 감소 경향은 없었다.

Tetracycline은 2차 사제 요법 중의 한 항생제로 2000년 이전에는 0-5.9%로 보고되었으나 2003년 연구에서 12.3% [11], 2008년에는 15.2% [9]로 보고되었다. 또한 분당서울대학교병원의 발표에 의하면 2007-2009년의 내성률을 34.6%로 매우 높게 보고하였으나 높은 원인에 대해서는 뚜렷하게 제시하지 못하였다[12]. 그러나 이번 연구에서는 3개년 모두에서 내성 균주가 하나도 분리되지 않았는데 이는 2000년 8월 의약분업 시행 이후 tetracycline에 대한 항생제 사용이 80% 이상 감소한 것과 상관이 있을 것으로 생각된다[4,14].

Quinolone 계열 항생제인 ciprofloxacin에 대한 내성률은 1987년, 1994년, 2003년 서울대학교병원 분리 균주에서 각각 0%, 13.9%, 33.8%로 지속적인 증가를 보였다[11]. 2008년 보고에서도 30.3%로 보고되었으나 이번 연구에서는 2004년 15.9%, 2007년 17.0%로 비교적 낮게 보고되었다[9]. Levofloxacin의 경우도 기존 연구에서는 2003년, 2008년에 각 21.5% [11], 23.2% [9]로 보고되어 이번 연구의 17%보다 높았다. 최근 quinolone의 급격한 사용증가로 기존연구와 마찬가지로 내성률의 증가가 예상되었으나 본 연구에서는 비교적 낮은 내성률을 보였는데 이에 대한 원인은 밝히지 못하였다. 최근 계열의 항생제를 기반으로 하는 새로운 요법이 개발되고 있는

데, 이 항생제에 대한 지속적인 감시와 조심스런 접근이 필요하겠다.

두 종류 이상의 항생제에 내성을 보이는 다약제 내성 *H. pylori* 균주는 1987년 24%, 1994년 33%, 2003년 47.7%로 시간이 지남에 따라 점차 증가하고 있다[2]. 그러나 본원에서는 예상과 달리 다약제 내성균이 10%대로 다소 낮게 나타났는데 이전 2003년 보고에서는 과거 *H. pylori* 제균력이 있는 환자가 일부 포함된 것으로 추측되지만 이에 대해서는 추후 분석이 좀 더 진행되어야 할 것으로 보인다. 우리나라에서 현재 제균치료의 1차 약제로 사용되고 있는 amoxicillin과 clarithromycin에 동시 내성을 나타낸 균주는 1994년 1균주 (2.8%)였던 것이 2003년에는 6.2%로 증가하였다[8]. 이번 연구에서는 amoxicillin과 clarithromycin에 동시 내성을 나타낸 균주는 2007년과 2010년 모두 4% 정도로 유사하여 본원에서는 다약제 내성균주의 증가 경향은 볼 수 없었다.

각 항생제 내성 여부에 따른 *H. pylori*의 제균을 살펴보면 amoxicillin의 경우 내성이 있어도 기존 삼제요법을 통해 효과적으로 *H. pylori*를 제균할 수 있다는 보고가 있으나[12] 또 다른 연구에서는 amoxicillin에 내성균이 있는 경우 표준 3제요법의 치료 실패율이 60%로 높다고 보고하였다[11]. 또한 고농도의 베타 락탐 내성 *H. pylori*는 다약제 내성과 관련이 있다는 연구가 있어[15] amoxicillin에 대한 내성균 증가는 제균율 감소와 연관이 있을 것으로 생각된다. Clarithromycin 내성이 제균에 미치는 영향은 2003년 agar dilution법으로 시행된 결과를 보면 표준 삼제요법을 시행하였을 때 clarithromycin에 내성이 있는 경우는 amoxicillin 내성 여부에 상관없이 모두 제균이 되지 않았으며[11] 2010년 발표된 meta-analysis에서도 clarithromycin 내성이 있는 경우 일차 삼제요법 제균율은 22.2%로 감수성균의 제균율 90.2%보다 매우 낮았다[16]. 또한 2011년 Malfertheiner 등도 같은 결과를 보고하였는데 clarithromycin 내성유무는 삼제요법 제균율에 유의한 영향을 미쳤다(85% vs. 8%, $p < 0.0001$) [7]. 따라서 clarithromycin에 대한 내성이 삼제요법 제균율 감소에 결정적인 원인이라 할 수 있겠으며 본 연구에서처럼 이 두 항생제의 3-5% 내성률 증가도 누적되면 제균율을 유의하게 감소시킬 수 있겠다.

우리나라 *H. pylori* 균주에 대한 내성률 보고는 일부 대학병원에서 주로 하고 있다. 그러나 보고된 논문마다 각 항생제에 대한 내성률 차이가 크며 그 차이에 대한 명확한 설명

은 없다. 따라서 표준화된 단일 기준 및 보고 체계와 이를 관리할 수 있는 일원화된 장치가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 헬리코박터 제균의 성공여부를 결정하는 주요 요소는 환자의 순응도와 항생제에 대한 내성 유무이다. 본 논문에서는 현재 쓰고 있는 제균요법의 유효성을 검증하는 기초 자료로서 2004년부터 2010년까지 서울아산병원에서의 각 항생제에 대한 *H. pylori* 내성 변화를 보고하는 바이다.

방법: 2004년, 2007년, 2010년에 서울아산병원에서 *H. pylori* 제균력이 없는 성인 환자에서 분리한 88, 100, 47 균주를 대상으로 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, ciprofloxacin, levofloxacin에 대한 내성률을 조사하였다.

결과: Amoxicillin에 대한 내성률은 2007년에 5.0%, 2010년에 10.6%로 증가하였고, clarithromycin의 경우도 2004년 10.2%, 2007년 11.0%, 2010년 14.8%로 내성률이 증가하였다. 이번 연구에서 metronidazole에 대한 내성률은 차이가 없었으며 tetracycline에 대한 내성 균주는 전혀 발견되지 않았다. Quinolone의 경우 3개년에서 모두 15-17% 정도로 큰 차이가 없었다. 항생제에 내성이 없는 균은 2004년에 56%, 2007년에 62%였고, 2010년에는 43%로 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p = 0.066$). 다약제 내성률과 표준 1차 치료에 사용되고 있는 amoxicillin과 clarithromycin에 동시 내성률 모두 2007년과 2010년에서 큰 차이가 없었다.

결론: 이번 연구에서도 이전 국내 보고와 마찬가지로 지난 7년 동안 clarithromycin과 amoxicillin에 대한 내성률이 증가함을 보여주었다. 따라서 제균 치료가 지속적으로 유효하기 위해서는 내성균 증가를 억제하기 위한 노력이 필요하다. 또한 현재 보고자마다 각 항생제에 대한 내성률에 차이가 커 표준화된 단일 기준 및 보고 체계와 이를 관리할 수 있는 일원화된 장치 또한 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 항생제; 헬리코박터 파일로리; 내성

REFERENCES

1. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. J Clin Microbiol

- 2007;45:4006-4010.
2. 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.
 3. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
 4. Chung JW, Lee GH, Han JH, et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology* 2011;58:246-250.
 5. Suh SO, Lee DH, Park YS, et al. Difference in *Helicobacter pylori* eradication rates in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Korean J Med* 2006;70:505-510.
 6. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
 7. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913.
 8. 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.
 9. Kim JY, Kim N, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:221-229.
 10. Chung JW, Lee GH, Jeong JY, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* strains to antibiotics in Korea with a focus on fluoroquinolone resistance. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:493-497.
 11. Kim JM. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:337-349.
 12. 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.
 13. 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.
 14. SM J. Comparative analysis of drug misuse after the separation of prescribing and dispensing practice. *Korean Institute for Health and Social Welfare Reports* 2001:97-103.
 15. Kwon DH, Dore MP, Kim JJ, et al. High-level beta-lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2169-2178.
 16. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010;105:65-73.