

Helicobacter pylori 항균제 감수성 검사의 임상적 유용성

성흥섭¹ · 정희정¹ · 김미나¹ · 이진혁²

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과, 내과²

Clinical Usefulness of Antimicrobial Susceptibility Test for *Helicobacter pylori*

Heungsung Sung, M.D.¹, Hee-Jung Chung, M.D.¹, Mi-Na Kim, M.D.¹, and Gin Hyung Lee, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* is considered as the main cause of failure of eradication therapy. Because resistance to metronidazole has been reported in 25.8% to 66.2% of *H. pylori*, a combination of proton pump inhibitors (PPI), amoxicillin, and clarithromycin is currently recommended as a primary therapy. We investigated the prevalence of antimicrobial resistance to the primary drugs and the impact of antimicrobial resistance on eradication rates.

Methods : Between May and August 2005, *H. pylori* isolates from 93 patients were tested for antimicrobial susceptibility at Asan Medical Center. Susceptibility tests of clarithromycin and amoxicillin were performed by the disk diffusion method and those of metronidazole and tetracycline by Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden). The medical records of the patients were reviewed to collect the data such as demographic findings, previous and current eradication therapies, and bacteriological outcome. The appropriate therapy was defined as three-drug-combination including susceptible drugs only, or four-drug-combination including metronidazole in the case of metronidazole-resistance.

Results : Resistance rates to clarithromycin and metronidazole were 17.2% and 33.3%, respectively, but there was no resistance to tetracycline and amoxicillin. The eradication was successful in 32 of the 36 patients (88.9%) who received the appropriate therapy, but none of 4 patients who received an inappropriate therapy ($P<0.01$).

Conclusions : Resistance to clarithromycin seemed to increase and contribute to the failure of eradication therapy. For the appropriate therapy of *H. pylori* infection, the susceptibility results should be reported before initiation of the eradication therapy. (*Korean J Lab Med* 2006;26:179-84)

Key Words : *Helicobacter pylori*, Antimicrobial resistance, Clarithromycin, Metronidazole, Eradication rates

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 소화성궤양이나 만성 전정부

접 수 : 2006년 2월 27일 접수번호 : KJLM1930
수정본접수 : 2006년 4월 5일
게재승인일 : 2006년 4월 8일
교신저자 : 김 미 나
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4511, Fax : 02-478-0884
E-mail : mnkim@amc.seoul.kr

위염의 원인인자이며, 점막연관림프조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALToma) 및 위암 등과 연관된 그람음성 만곡형 막대균(간균)이다[1, 2]. 전 세계 인구의 50% 이상이 *H. pylori*에 감염되어 있으며[3], 인위적으로 제균을 시도하지 않는 한 대부분의 경우 평생 감염이 지속된다[1]. 국내의 *H. pylori* 혈청학적 양성률은 15세 이하의 소아에서 17.2%, 16세 이상의 성인에서 66.9%로 전 인구의 46.6%로 알려져 있다[4].

H. pylori 감염 치료는 궤양의 치유를 촉진시킬 뿐만 아니라 재발을 감소시키기 때문에 *H. pylori* 제균은 소화성궤양 치료에 필

수적이다[5]. 항균제내성은 *H. pylori* 제균 실패의 주요 원인이다. 일반적으로 일차 제균치료제로는 proton-pump inhibitor (PPI), amoxicillin (AMO), clarithromycin (CLA) 또는 metronidazole (MET) 삼제요법이 권장되지만[5, 6], 국내의 MET 내성률이 25.8-66.2% 정도로 보고되고 있어 PPI, AMO, CLA 삼제요법이 일차치료로 추천된다[7-15]. PPI, BIS, tetracycline (TET), MET의 사제요법의 효과는 7일 사용시 MET 내성률에 상관없이 효과가 유지된다는 보고가 있어서[6, 16] MET 내성 환자에서도 사용할 수 있으며 특히 CLA 내성이 문제가 되는 환자에서 일차치료로 추천된다. 국내의 CLA 내성률은 2.5-13.8%로 보고되어 있다. 해당 지역에서 또는 특정 환자군에서 CLA에 대한 원발성 내성률이 15%가 넘으면 경험적인 일차치료제로 CLA 사용이 어렵다[6, 13, 17].

본 연구에서는 *H. pylori* 제균치료에 일반적으로 사용되고 있는 CLA, MET, AMO, TET에 대한 감수성 양상을 알아보았으며, 감수성 양상이 제균율에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

서울아산병원에서 2005년 5월부터 8월까지 *H. pylori* 배양검사에서 균이 분리되어 항균제감수성검사를 시행한 93명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 전산의무기록 검토

H. pylori 균주가 분리된 환자의 나이, 성별 등의 기본정보, 내시경 진단, *H. pylori* 제균치료력, 제균치료시 약제의 선택 등을 조사하였다. 항균제내성인 약제가 제균치료요법에 포함되면 부적절한 항균요법으로 판단하였는데, MET 내성이라도 PPI, BIS, TET, MET의 사제요법으로 제균하였을 경우 적절한 항균제치료로 판단하였다. 치료 후 경과 관찰을 위해서 실시한 위내시경 검사, 요소호기 검사(Helikit UBT; Isotechnika, Alberta, Canada), *H. pylori* ELISA 대변항원 검사(EZ-STEP, DINONA, Korea) 등의 결과를 조사하였다.

3. *H. pylori* 감수성 검사

환자의 검체에서 일차 배양된 *H. pylori* 집락을 동정과 감수성 검사를 위해 순수 계대 배양하였으며, 배양된 균을 Muller-Hinton broth에 2.0 McFarland 탁도로 균을 풀어[18] 면봉에 묻혀서 5% sheep blood Mueller-Hinton 한천평판배지에 골고루 접종하였다. AMO와 CLA 감수성 검사는 각각 10 μ g와 15 μ g 항균제 디스크(Oxoid, Basingstoke, UK)를 이용하여 디스크확산법으로 시

행하였으며, TET와 MET 감수성 검사는 Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden)를 사용하였다. 디스크와 Etest 스트립을 놓은 배지는 습기가 충분한 37°C, 미호기성 환경에서 72시간 동안 배양하였다[17]. 디스크확산법의 경우 억제대의 직경을 측정하였고, Etest는 제조사의 지시에 따라 최소억제농도(MIC)를 판독하였다. Table 1의 기준에 따라 감수성 여부를 판정하였다[19-21].

4. 추적 관찰에서의 제균 여부

추적 관찰에서 재생검하여 실시한 CLO 검사, 위조직의 Warthin-Starry silver 염색, *H. pylori* 배양검사 등이 음성인 경우, UBT 검사 또는 *H. pylori* 대변항원검사[22, 23]에서 음성인 경우 제균이 성공한 것으로 판단하였다.

5. 통계

통계학적 계산은 MedCalc ver. 4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 사용하였다. 항균제내성률의 confidence interval (C.I.)은 <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>에서 구하였다. 항균요법에 따른 제균율 비교는 chi-square test 또는 Fisher's exact test로 하였다.

결 과

1. 임상적 특성

감수성검사가 실시된 93명의 나이는 52.6 ± 15.8 세(3-78세)였으며, 남자가 60명(64.5%), 여자가 33명(34.5%)이었다. 내시경 진단은 소화성궤양 78명(83.9%), 만성위염 10명(10.8%), 위암 3명(3.2%), MALToma 1명(1.1%), 정상 1명(1.1%)이었다. *H. pylori* 항균제감수성검사가 실시된 93명 중 65명(69.9%)에서 제균요법이 실시되었다. 12명(18.5%)은 *H. pylori* 제균치료력이 있었고, 53명(81.5%)은 제균치료력이 없었거나 확인할 수 없었다.

2. *H. pylori*의 항균제감수성과 치료력

환자검체가 접수된 이후 감수성 결과보고까지의 평균시간은

Table 1. Interpretative standard for antimicrobial susceptibility testing

Antimicrobials	Method	Resistance*
Amoxicillin	10 μ g disk	≤ 25 mm
Clarithromycin	15 μ g disk	≤ 21 mm
Metronidazole	Etest	> 8 μ g/mL
Tetracycline	Etest	> 16 μ g/mL

*References[19-21].

Table 2. Susceptibility of 93 clinical isolates of *H. pylori* against clarithromycin and metronidazole

Antimicrobial susceptibility	N of isolates (%)
C-S/M-S	51 (54.8)
C-S/M-R	26 (28.0)
C-R/M-S	11 (11.8)
C-R/M-R	5 (5.4)
Total	93 (100.0)

Abbreviations: C-S, clarithromycin-sensitive; C-R, clarithromycin-resistant; M-S, metronidazole sensitive; M-R, metronidazole-resistant.

11.1±2.9일이었다. CLA, MET, AMO, TET의 4가지 약제에 대한 내성률은 각각 17.2% (16/93; 95% C.I., 10.9-26.1%), 33.3% (31/93; 95% C.I., 24.6-43.4%), 0% (95% C.I., 0-4.0%), 0%였다(Table 2). MET의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 0.5 µg/mL, 256 µg/mL이었으며, TET의 MIC₅₀와 MIC₉₀는 각각 0.023 µg/mL, 0.125 µg/mL이었다. MET 내성환자의 남녀 비율은 각각 33.3% (20/60 vs. 11/33)로 동일하였다. 총 93명의 환자 중 *H. pylori* 제균치료가 실패했던 12명의 환자에서 CLA와 MET 내성률은 둘 다 50% (6명)였으며, 제균치료력이 없거나 확인할 수 없었던 81명의 환자에서 CLA와 MET 내성률은 각각 12.3% (10명), 30.9% (25명)이었다(CLA, *P*<0.01; MET, *P*>0.05). CLA와 MET에 동시에 내성인 다제내성 균주가 5명(7.7%)에서 분리되었으며, 이들 중 이전 치료력이 있었던 환자는 3명으로 이전 치료력이 있을 경우 25%에서 다제내성균이 분리되었다. 특히 이전 치료력이 있었던 다제내성 환자 한 명은 총 5회의 제균치료력이 있었다.

3. H. pylori 항균요법과 제균율

PPI, AMO, CLA 3제 요법으로 치료한 경우가 55명(84.6%)으로 가장 많았다(Table 3). 항균제감수성 결과와 선택된 항균요법을 Table 3에 나타내었다. 제균치료를 받은 65명의 환자 중 40명(61.5%)의 환자가 추적관찰되었다. 이들 중 15명(37.5%)은 치료 후 시행한 위내시경 검사에서 CLO 검사, Warthin-Starry silver 염색 또는 배양 검사 등으로, 17명(42.5%)은 UBT로, 7명(17.5%)은 위내시경 검사와 UBT 검사로, 1명(2.5%)은 UBT 검사와 *H. pylori* 대변항원 검사로 추적 관찰되었다. 30명(46.2%)은 항균제감수성 결과가 나오기 전에 제균요법을 실시하였으며, 35명(53.8%)은 항균제감수성 결과를 확인한 후 제균요법을 실시하였다. 항균제감수성 결과를 확인한 후 제균치료를 실시한 환자들은 모두 적절한 항균제 치료를 받았고, 감수성 결과 전 항균제 치료를 시작한 환자 중에서는 83.3% (25/30)에서 적절한 항균제 치료를 받았다. 이전 치료력이 있는 12명 중 8명이 항균제감수성 결과를 확인한 후 제균요법을 실시하였고, 4명은 감수성 검사 결과 전 치료를 실시하였는데 처음부터 5제요법을 실시한 1명을 포함하여 3명은 적절한 항균제 치료를 받았지만 한 명은 CLA, MET에 내성이었는데 PPI, AMO, CLA, MET의 부적절한 치료를 받

Table 3. Treatment regimens and clinical outcome

Antimicrobial susceptibility	N of patients treated with/N of bacteriologic follow-up /N of patients cured					Total
	PAC	PBMT	PACM	PAM	PBMTA	
C-S/M-S	34/19/18		1/0/-			35/19/18
C-S/M-R	18/12/10			1/1/0		19/13/10
C-R/M-S	3/2/0	4/2/2				7/4/2
C-R/M-R		2/2/1	1/1/0		1/1/1	4/4/2
Total	55/33/28	6/4/3	2/1/0	1/1/0	1/1/1	65/40/32

Abbreviations: C-S, clarithromycin-sensitive; C-R, clarithromycin-resistant; M-S, metronidazole sensitive; M-R, metronidazole-resistant; P, proton pump inhibitor; A, amoxicillin; C, clarithromycin; B, bismuth; M, metronidazole; T, tetracycline.

았다. 제균요법 후 추적관찰된 40명 중 32명(80%)이 성공적으로 제균되었다. 적절한 항균제를 사용한 경우 제균율은 88.9% (32/36)였으며, 부적절한 항균제를 사용한 4명 모두 제균 치료에 실패하였다(*P*<0.01) (Table 3). 적절한 항균제를 사용한 환자 중 33명은 감수성인 항균제조합으로 치료 받았고, 나머지 3명은 모두 MET, CLA 다제내성균이 분리된 경우로 2명은 PPI, BIS, TET, MET 치료를, 1명은 PPI, BIS, AMO, TET, MET 치료를 받았다. 부적절한 항균제 치료를 받은 4명은 모두 항균제 감수성 결과가 나오기 전에 제균 요법을 실시한 환자였다. 이 중 CLA와 MET 다제내성균이 분리된 한 환자는 감수성 결과에 기초하여 PPI, BIS, TET, MET로 바꾼 세 번째 제균 치료를 받고 UBT 검사에서 음성으로 전환되었다.

고 찰

적절한 항균제를 사용한 경우 제균율은 88.9%인데 비해 부적절한 항균제를 사용한 4명의 환자는 모두 제균에 실패하여, 감수성 결과에 기초하여 적절한 제균치료를 시행하였을 때 제균율이 유의하게 높았다. *H. pylori* 제균율은 항균제감수성검사에 기초하여 치료한 군에서 항균제감수성 결과를 보지 않고 삼제요법을 실시한 군보다 평균 16-18% 정도 높다고 보고되었다[24, 25]. 1차 치료제로 쓰이는 CLA와 MET 내성은 제균율을 유의하게 감소시키며[26, 27], 특히 CLA 내성 균주에서는 CLA가 포함된 3제요법시 제균율을 50% 이상 감소시킨다고 보고되었다[26]. MET, tinidazole 등의 nitroimidazole에 대한 내성이 있는 경우 BIS 기초 삼제요법시 감수성균주와 내성균주의 제균율이 각각 89%와 64%로 유의한 차이가 있었지만, 사제요법으로 7일 이상 치료하면 MET 내성에 따른 제균효과의 차이가 없었다[27]. 이들 보고와 같이 본 연구에서도 CLA 내성일 때 CLA를 포함하거나 MET 내성일 때 MET를 포함한 일반적인 삼제요법은 모두 제균에 실패하여 부적절함을 알 수 있었다. MET와 CLA를 모두 포함하는 삼제요법은 치료 실패시 두 항균제에 모두 내성인 균의 발생을 유도할 수 있기 때문에, 일차치료에 사용하지 않는 것이 바람직하다

[28, 29]. 본 연구에서 CLA 내성률이 17.2%이고 CLA 내성인 16군주 중 5군주(31.3%)가 MET에도 내성인 점을 고려할 때 일차 치료제를 감수성 결과에 따라 선택하는 것이 제균율을 높이고 항균제내성이 발생하는 것을 방지하기 위해 필요하다고 생각한다. 특히 치료력이 있는 12명의 환자들에서 CLA 내성률이 50%로 높아 치료력이 있는 환자에서는 항균제감수성검사가 필요하다.

본 연구에서 *H. pylori*의 MET, CLA에 대한 내성률은 각각 33.3%와 17.2%였으며, TET와 AMO 내성은 없었다. 국내 *H. pylori*의 내성률은 CLA 2.5-13.8%, MET 25.8-66.2%, AMO 0-18.5%, TET 3.0-12.3%로 보고되어 있는데[7-15], 군주 수집 시기에 따라 내성률이 다르고, 연구자마다 검사방법, 균집중액의 농도, 배양기간, 내성 판정을 위한 기준 등이 달라 단순비교가 어렵다[7-15]. 국내 CLA 내성률은 1994년 2.8%에서 2003년 13.8%로 증가하였다고 보고되었다[15]. 또 다른 보고에서도 1994년 4.8%에서 1999년 7.7%로 증가하였다고 보고하고 있어 점차적으로 증가하는 추세로 생각된다[7]. CLA는 지역사회획득성 호흡기 감염의 치료제로 사용되고 있기 때문에 향후 내성률이 더 증가할 가능성이 있다[13]. 본 연구에서 치료력이 확인된 환자를 제외하면 CLA 내성률은 12.3%로 2003년 국내 일개 3차 병원에서 보고한 CLA 내성률 13.8%와 유사하다[8, 15]. MET 내성률은 국가에 따라 차이가 많은데 유럽에서는 19-62%, 개발도상국에서는 90%까지 보고되어 있다[30, 31]. 본원의 MET 내성률은 유럽의 MET 내성률 평균인 33.1%[30]와 유사하였다. 국내에서 일개 대학병원 군주들에 대해 감수성검사를 실시한 연구에서 MET 내성은 1994년 33.3%에서 1999년 47.7%로 증가하였는데[7], 2004년 군주로 실시한 다른 연구에서는 25.8%로 오히려 감소하였다[9]. MET 내성률이 높으면서 CLA 내성률이 15-20%가 넘으면 일차 제균요법으로 사제요법 등을 고려해야 하기 때문에[6, 13, 17] 향후 *H. pylori* 감수성 양상을 지속적으로 감시해야 할 필요가 있다. AMO와 TET에 대해서는 아직 MIC 판독기준이 확립되어 있지 않아서 각 연구간의 내성률을 비교하기는 어렵다[7-15].

MET는 혐기성 세균, 아메바, 트리코모나스 감염증에 흔히 처방되는 항균제로 *H. pylori*의 MET 내성은 일반적으로 여자에서 더 흔하다고 알려져 있다[30]. 국내에서는 *H. pylori*의 성별에 따른 MET 내성률이 보고자마다 차이가 있어 여자에서 유의하게 높았다는 보고[7]와 성별에 따른 차이가 없거나 통계적으로 유의하지 않았다는 보고[8, 13, 32]들이 있다.

AMO와 CLA는 디스크확산법과 회석법의 일치율이 높지만, MET와 TET는 디스크확산법이 부적절하다고 보고되어 있다[33]. 이번 연구에서 AMO, CLA는 디스크확산법을 MET, TET는 Etest를 사용하였다. 국내에서 강 등이 *H. pylori* 감수성검사법을 비교한 연구에서도 AMO, CLA는 변형액체배지회석법, Etest, 디스크확산법 등 세 가지 모두 결과가 잘 일치하기 때문에 이들 방법을 실용적으로 이용할 수 있다고 보고하였다[34]. 회석법이 키트화되지 않은 현 시점에서는 *H. pylori*에 대한 감수성검사를 일상적으로 실시하려면 디스크확산법이나 Etest가 임상검사실에

서 유용할 것으로 생각된다. 그러나 임상적으로 유용한 신뢰성과 보고시간을 갖추도록 감수성검사법을 표준화하는 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 *H. pylori*의 CLA 내성률은 증가하고 있으며 CLA 내성이 제균 실패의 요인이 되었다. *H. pylori* 감염의 적절한 치료를 위해 항균제감수성검사 결과가 나온 후 제균치료를 시작하는 것이 바람직하다.

요 약

배경 : 항균제내성은 *Helicobacter pylori* 제균 실패의 주요 원인이다. 국내 metronidazole 내성률은 25.8-66.2%로 보고되고 있어서 proton pump inhibitor, amoxicillin, clarithromycin 삼제요법이 일차치료로 추천된다. 본 연구에서는 *H. pylori* 제균요법의 일차제균요법에 쓰이는 항균제내성률과 감수성검사가 제균율에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

방법 : 서울아산병원에서 2005년 5월부터 8월까지 *H. pylori* 항균제감수성검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 디스크확산법으로 clarithromycin과 amoxicillin의 억제대를 구했으며, Etest로 metronidazole과 tetracycline의 최소억제농도를 구하였다. 환자의 의무기록을 조회하여 이전 치료력, 제균치료 여부, 치료약제의 선택, 치료 후의 제균 여부를 조사하였다. 감수성 약제로 제균요법을 시행하였거나 metronidazole 내성에서 metronidazole 포함 사제요법을 시행하였을 때 적절한 항균요법으로 정의하였다.

결과 : 위생검에서 *H. pylori*가 분리되어 감수성검사가 가능했던 93군주의 항균제감수성 결과 CLA, MET에 대한 내성률은 각각 17.2% (16/93)와 33.3% (31/93)이었으며, TET와 AMO 내성은 없었다. 적절한 항균요법을 실시하였을 때 제균율은 88.9% (32/36)였으며, 부적절한 항균요법을 실시한 4명 모두 제균 치료에 실패하였다($P<0.01$).

고찰 : *H. pylori*의 CLA 내성률은 증가하고 있으며 CLA 내성이 제균 실패의 요인이 되었다. *H. pylori* 감염의 적절한 치료를 위해 항균제감수성검사 결과가 나온 후 제균치료를 시작하는 것이 바람직하다.

참고문헌

1. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272:65-9.
2. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. J Infect Dis 1999;179:1523-30.
3. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic

- S, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. Clin Microbiol Infect 2002;8:388-96.
4. Kim JH, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in Korea. Korean J Med 2000;59:388-97. (김진호, 김학양, 김나영, 김상우, 김재규, 김재준 등. 상부위장관 증상이 없는 한국인에서 *Helicobacter pylori* 감염의 혈청학적 유행률에 관한 전국적 역학조사. 대한내과학회지 2000;59:388-97.)
5. Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2005;46:172-80. (김재규. *Helicobacter pylori* 감염 치료. 대한소화기학회지 2005;46:172-80.)
6. Kim JH. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Med 2000;58:378-85. (김진호. *Helicobacter pylori*의 치료. 대한내과학회지 2000;58:378-85.)
7. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2001;47:459-61.
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;44:126-35. (김정목, 김주성, 정현채, 김나영, 송인성. 2003년 우리나라 환자에서 분리한 *Helicobacter pylori* 균주의 항생제 내성률. 대한소화기학회지 2004;44:126-35.)
9. Lee J, Kim SM, Im EH, Choi YW, Kim YM, Kim PS, et al. The prevalence of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolated in Daejeon. Korean J Clin Microbiol 2005;8:47-50. (이종욱, 김선문, 임의혁, 최용우, 김윤미, 김범수 등. 대전지역에서 분리된 *Helicobacter pylori*의 항균제 내성률. 대한임상미생물학회지 2005;8:47-50.)
10. Nam SW, Roe IH, Kim SB, Lee BS, Hwang YJ, Park HJ, et al. Detection of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* by Polymerase Chain Reaction. Korean J Gastroenterol 2000;36:450-6. (남승우, 노임환, 김석배, 이병석, 황영준, 박현중 등. Clarithromycin 내성을 지닌 *Helicobacter pylori* 균주 확인을 위한 중합효소연쇄반응법의 이용. 대한소화기학회지 2000;36:450-6.)
11. Han DS, Cho YJ, Son JH, Park KN, Kang JO. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with duodenal ulcer. Korean J Gastroenterol 1997;29:727-33. (한동수, 조윤주, 손주현, 박경남, 강정욱. 한국인 십이지장 궤양 환자에서 분리된 *Helicobacter pylori* 균주의 약제 내성률. 대한소화기학회지 1997;29:727-33.)
12. Song HJ, Jung IS, Kim SW, Lee GM, Kim BW, Lee DS, 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. (송호진, 정인식, 김상우, 이강문, 김병욱, 이동수 등. *Helicobacter pylori*의 항생제 내성률 및 clarithromycin 내성에 연관된 23S rRNA 돌연변이의 검출. 대한소화기학회지 2000;36:597-606.)
13. Eun CS, Han DS, Park JY, Jeon YC, Hahm JS, Kim KS, et al. Changing pattern of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2003;38:436-41.
14. Kim SJ, Kim JG, Jung K, Hong YH, Kim JH, Jung HR, et al. Antimicrobial resistance rate of *Helicobacter pylori* isolates and detection of mechanism of clarithromycin resistance. Korean J Med 2001;61:470-8. (김상진, 김재규, 정규, 홍요한, 김진희, 정혜령 등. 한국인에서 분리된 *Helicobacter pylori*의 항생제 내성률과 clarithromycin에 대한 내성 기전. 대한내과학회지 2001;61:470-8.)
15. 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 Agent Chemother 2004;48:4843-7.
16. De Boer WA, Driessen WM, Tytgat GN. Only four days of quadruple therapy can effectively cure *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:633-8.
17. Lee DH. Current status and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2002;39:153-60. (이동호. 국내에서 *Helicobacter pylori* 감염 현황과 치료. 대한소화기학회지 2002;39:153-60.)
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fifteenth informational supplement for NCCLS document M7-A6, M100-S15. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2005.
19. Lang L and Garcia F. Comparison of E-test and disk diffusion assay to evaluate resistance of *Helicobacter pylori* isolates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline in Costa Rica. Int J Antimicrob Agents 2004;24:572-7.
20. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2747-52.
21. Piccolomini R, Di Bonaventura G, Catamo G, Carbone F, Neri M. Comparative evaluation of the E test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains to 20 antimicrobial agents. J Clin Microbiol 1997;35:1842-6.
22. Gisbert JP and Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Helicobacter 2004;9:347-68.
23. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasbarrini G, et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. Am J Gastroenterol 2000;95:925-9.
24. Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther

- 2000;14:1639-43.
25. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De Simone T, Mucherino C, Iovene MR, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:273-8.
 26. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1047-55.
 27. van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:1751-9.
 28. Wong BC, Wang WH, Berg DE, Fung FM, Wong KW, Wong WM, et al. High prevalence of mixed infections by *Helicobacter pylori* in Hong Kong: metronidazole sensitivity and overall genotype. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:493-503.
 29. Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. Acta Gastroenterol Belg 1998;61:357-66.
 30. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:820-3.
 31. Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. Br Med Bull 1998;54:207-16.
 32. 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;48:4843-7.
 33. Hachem CY, Clarridge JE, Reddy R, Flamm R, Evans DG, Tanaka SK, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. Comparison of E-test, broth microdilution, and disk diffusion for ampicillin, clarithromycin, and metronidazole. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;24:37-41.
 34. Kang JO, Han D, Choi TY. Evaluation of four methods for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in routine practice. Korean J Clin Microbiol 2005;8:82-9. (강정옥, 한동수, 최태열. 실용적인 *Helicobacter pylori* 항균제감수성검사법의 확립을 위한 네 가지 검사법의 비교. 대한임상미생물학회지 2005;8:82-9.)