

ORIGINAL ARTICLE

# 3차에 걸친 헬리코박터 파일로리 제균요법에 실패한 환자에서의 리파부틴 구제요법의 유용성 연구

성지희<sup>1</sup>, 김나영<sup>1,2</sup>, 박요한<sup>1</sup>, 황영재<sup>1</sup>, 권수훈<sup>1</sup>, 나경재<sup>1</sup>, 최준영<sup>1</sup>, 강재빈<sup>1</sup>, 김혜랑<sup>3</sup>, 김진욱<sup>1</sup>, 이동호<sup>1,2</sup>

분당서울대학교병원 내과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소<sup>2</sup>, 서울성모병원 건강검진센터<sup>3</sup>

## Rifabutin-based Fourth and Fifth-line Rescue Therapy in Patients with for *Helicobacter pylori* Eradication Failure

Jihee Sung<sup>1</sup>, Nayoung Kim<sup>1,2</sup>, Yo Han Park<sup>1</sup>, Young Jae Hwang<sup>1</sup>, Soohoon Kwon<sup>1</sup>, Gyeongjae Na<sup>1</sup>, Joon Young Choi<sup>1</sup>, Jae Bin Kang<sup>1</sup>, Hye Rang Kim<sup>3</sup>, Jin-Wook Kim<sup>1</sup> and Dong Ho Lee<sup>1,2</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital<sup>1</sup>, Seongnam, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Hospital Health Promotion Center, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine<sup>3</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Optimized regimen has not yet been established for failures of multiple *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. Hence, we aimed to evaluate the efficacy of rifabutin-based rescue therapy, at least after three eradication failures.

**Methods:** Twelve patients, who failed in the treatment for *H. pylori* eradication at least three times, were consecutively enrolled between 2007 and 2015 at Seoul National University Bundang Hospital. The rifabutin-based rescue regimen was consisted of proton pump inhibitor (PPI), rifabutin (150 mg b.i.d.), and amoxicillin (1 g b.i.d.), given for 7 or 14 days. MIC concentration test by the agar dilution method was performed on six patients prior to rifabutin-based rescue therapy.

**Results:** One patient did not take this regimen, and per-protocol (PP) analysis was performed in 11 patients. The overall eradication rate by intention-to-treat and PP analysis with rifabutin-based rescue therapy was 50.0% (6/12 patients) and 54.5% (6/11 patients), respectively. There was no difference of the eradication rate depending on the underlying disease, smoking, alcohol, number of previous eradication failures, and CYP2C19 genotype. All of the six patients were susceptible to rifabutin, but only three of them succeeded in eradicating with *H. pylori*. Side effects occurred in two patients (18.2%), and compliance was 90.9%.

**Conclusions:** Even the eradication rate of rifabutin-based rescue therapy was not very good. Rifabutin-based rescue therapy could be considered as a rescue therapy, perhaps as the fourth or the fifth-line treatment option. No correlation of rifabutin sensitivity with eradication success rate of *H. pylori* suggests that frequent administration of high dose PPI and amoxicillin might be important.

(Korean J Gastroenterol 2017;69:109-118)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Eradication; Salvage therapy; Rifabutin

## 서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 나선형 편모

를 가진 그람 음성의 미생물이다. 1984년 Marshall과 Warren 이 헬리코박터가 위염과 소화성 궤양에 원인임을 밝힌 이후<sup>1</sup> 아직까지 세계 인구의 50% 이상이 헬리코박터에 감염되어 있

Received August 16, 2016. Revised December 9, 2016. Accepted December 15, 2016

© This is an open access article 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.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김나영, 13620, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Nayoung Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com

Financial support: This work was supported by a grant from the National Research foundation of Korea (NRF) funded by the government of the Republic of Korea (2012R1A1B5002680)

Conflict of interest: None.

다. 이 중에서 10-20%가 치료를 필요로 하는 위염, 소화성 궤양, 변연부 B세포 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT type lymphoma), 위선암으로 발병한다.<sup>2,3</sup> 헬리코박터 제균 치료의 적응증은 나라마다 다르지만 전반적으로 소화성궤양, 변연부 B세포 림프종, 조기위암의 경우 강하게 추천되고 있고, 기능성 소화불량증 등에서는 제균이 추천되고 있다. 대부분의 가이드라인은 헬리코박터 감염증의 1차 제균 치료로 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), 클라리스로마이신(clarithromycin), 아목시실린(amoxicillin)의 투여를 권고하지만 클라리스로마이신 내성으로 20% 이상의 환자가 치료에 실패한지 오래되었다.<sup>4</sup> 유럽에서는 제균 성공률이 25-60%까지 낮은 경우가 있어,<sup>5,6</sup> 더 이상 표준 치료로 사용해서는 안 되는 상황이 되었다. 우리나라에서도 과거 10년간 지속적으로 PPI 삼제 제균 실패율이 높아져서 2012년 치료의도자(intention-to-treat, ITT) 분석결과 제균율 59.8%, 복약순응자(per-protocol, PP) 분석의 경우 71.6%가 되었다.<sup>7</sup> 이런 경우에는 2차 제균 요법으로 PPI, 비스무스(bismuth), 메트로니다졸(metronidazole), 테트라사이클린(tetracycline)을 투여하는 방법(PPI 사제요법)을 추천하고 있다.<sup>8,9</sup> 하지만 PPI 사제요법의 경우 20-30%의 환자가 제균치료에 실패하는데<sup>4</sup> 현재 합의된 세 번째 구제치료는 없고, 배양을 시행하여 항생제를 선택할 것을 권고하고 있다.<sup>10</sup> 주로 플로로퀴놀론(fluoroquinolone), 푸라졸리디온(furazolidone) 등이 투여되고 있다.<sup>8,9</sup> 이러한 3차 치료에도 제균에 실패하는 다제 내성 헬리코박터 감염증에는 리파부틴이 포함된 약제를 시도하고 있다.<sup>11</sup> 리파부틴은 리팜핀(rifampin)-S의 spiro-piperidyl 유도체로 헬리코박터의 DNA-dependent RNA polymerase encoded by the rpoB 유전자의 beta-subunit을 억제하여 단백질 합성을 저해한다. 따라서 rpoB 유전자에 변이가 있으면 리파부틴에 저항성을 갖게 된다.<sup>12</sup> 현재 리파부틴은 인간 면역 결핍성 바이러스 환자 감염 환자에서 마이코박테리움 아비움 복합체(*Mycobacterium Avium Complex*)의 예방과 치료, 다제 내성 결핵 감염 치료에 사용된다.<sup>13</sup> 또한 생체 외에서 리팜핀과 비교하여 마이코박테리움 아비움 복합체, 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 나균(*Mycobacterium leprae*)에 보다 좋은 항균력을 보인다. 생체 외에서 낮은 농도에도 헬리코박터에 대하여 항균력을 가지고 있고(리파부틴의 최소억제농도: 0.004-0.008 µg/mL)<sup>12,14-16</sup> 클라리스로마이신, 아목시실린과 내성을 공유하지 않으며,<sup>12,16</sup> 지용성 물질로 경구 복용 시에 잘 흡수되고 조직에서 높은 농도를 유지하는 장점이 있다. 또한 리파부틴은 모든 범위의 pH 농도에서 안정적이고 위산에 의해 분해되지 않고,<sup>14</sup> 아직 임상에서 사용 빈도가 낮기 때문에 헬리코박터에 대한 리파부틴의 내성은 1.3%로 매우 낮으며,<sup>13</sup> 본 연구팀에서 시행한 내성검사에서 리파부틴의 헬리코박터의 내성률은 2.05%(4/195)였다.

이에 저자들은 세 번 이상 헬리코박터 제균치료에 실패한 경우 리파부틴이 포함된 삼제요법을 사용하였는데, 본고에서는 이들 환자들의 제균율과 제균 여부에 따른 임상적 특징을 비교해 보고자 했다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 6월부터 2015년 8월까지 분당서울대학교 병원에서 세 번 이상 헬리코박터 제균치료에 실패한 후 리파부틴 구제요법을 시행한 12명의 45-71세 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 본원에서 제균 치료에 실패한 환자(9명)와 외부에서 제균 실패로 의뢰된 환자(3명)를 포함하였다. 임상시험 계획은 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1607-354-303).

### 2. 헬리코박터 검사

세 차례 이상 제균요법 후 제균 여부는 배양, 조직 병리(modified Giemsa test), 요소분해검사(CLOtest, Delta West, Bentley, WA, Australia), 요소호기검사(<sup>13</sup>C-urea breath test, <sup>13</sup>C-UBT, UBITkit; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 사용하였다. 요소호기검사를 시행하기 전에 환자들은 결과에 영향을 줄 수 있는 약제를 중단하였다. 비스무스와 항생제는 4주간, PPI는 2주간 중단하였다. 검사 전에 최소한 4시간 금식을 하였으며 구강을 헹군 후에 100 mg의 <sup>13</sup>C-urea powder를 100 mL의 물에 섞어서 마셨고 20분 후에 호흡 채집 주머니에 날숨을 모았다. 이를 동위원소 질량분석기(UBIT-IR 300®; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 통하여 분석하였다.<sup>7</sup>

제균치료 전에 11명의 환자 중 6명에게 위내시경을 통해 얻은 위점막조직에서 배양 검사를 시행하였다. 균 분리를 위하여 채취한 위점막을 브루셀라(*Brucella*) 액체배지(Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD 21152, USA)가 들어있는 무균 페트리 접시에 넣고 수술용 칼을 이용하여 잘게 부순 뒤 헬리코박터 분리용 배지인 초콜릿우무평판(chocolate agar plate)(GC medium base, 0.024% yeast extract, 1% hemoglobin, 1% Iso Vitalex, 5 mg/L vancomycin, 1 mg/L mycostatin, 5% sheep blood)에 심어서 37°C 미세호기조건(5% O<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub>)에서 3-5일 배양하였다. 초기 배양에서 자라지 않는 경우 최대 일주일까지 배양기간을 두어 음성임을 확인하였다. 초기 배양에서 얻은 집락을 재배양한 후 헬리코박터가 가진 특이한 물방울 모양의 집락인 경우는 다시 한번 대량 배양하여 urea 및 phenol red가 섞인 시약에 붉게 변색되는 것으로 헬리코박터임을 확인하였다. 헬리코박

터로 확인된 각 균주는 15% glycerol이 포함된 뇌심장증우무 배지(brain heart infusion agar)(Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, USA)에 넣어 -70°C에 보관하였다.

### 3. 헬리코박터 항생제 감수성 검사

몰라-힌트(Mueller-Hinton) 한천배지(3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103, USA)를 기본으로 하여 이 배지를 고압 멸균한 뒤 80°C로 식혀서 생후 2주 이내에 채취한 양 혈액(Comed, Seoul, Korea) 5%를 첨가한 배지에 각각의 항생제를 2배 단위로 연속 희석하였다. 그 뒤 초콜릿우무평판 배지에서 72시간 배양한 헬리코박터 균주( $1 \times 10^7$  colony forming unit)를 항생제가 포함된 몰라-힌트 한천배지에 마이크로피펫(micropipette)을 이용하여 접종하였다. 균주를 접종한 배지를 37°C, 미세호기조건에서 3-5일 동안 배양한 뒤 균 집락 형성 여부를 관찰하였다. 매 실험마다 3배수로 시행하였고, 균주 당 최소 3회 이상 실험을 반복하였다. 최소억제농도 판정은 균 배양 집락을 전혀 형성시키지 않은 항생제의 최소 희석 배수로 정의하였다. 각종 항생제에 대한 저항성 기준은 아목시실린의 경우는 0.5 µg/mL 이상, 클라리스로마이신의 경우 National Committee for Clinical Laboratory Standards의 판정 기준에 따라 1 µg/mL 초과로 판정하였고, 리파부틴은 0.25 µg/mL 이상, 메트로니다졸은 8 µg/mL, 테트라사이클린은 4 µg/mL, 시프로플록사신, 레보플록사신(levofloxacin), 모시플록사신(Moxifloxacin)은 1 µg/mL 초과로 정하였다. 다약제 내성균의 빈도를 파악하기 위해 2개 이상의 항생제에 내성인 경우를 다약제 내성으로 정의하였다.<sup>7</sup>

### 4. 헬리코박터 제균 및 제균 여부의 판정

3번 이상 제균에 실패하고 리파부틴을 포함 삼제요법 치료에 동의한 환자들에게 리파부틴(150 mg b.i.d.), 아목시실린(1 g b.i.d.), PPI를 7일 내지 14일간 투여하였다. 처음 4명에게는 7일 요법을 시행하였고, 7일 제균치료 성적이 좋지 않음을 보고 후반 7명에게는 14일 복용하는 방식으로 변경하였다. 복용완료 4주 뒤의 요소호기 검사가 음성이거나 내시경적 조직검사로 전정부와 체부에서 시행한 배양검사, 조직 병리 및 요소분해검사 결과가 모두가 음성인 경우 제균된 것으로 정의하였다. 또한 제균요법의 순응도 및 부작용을 문진으로 확인하였고 85% 이상의 약물을 복용한 경우에서 복용순응자 분석을 시행하였다.

### 5. 부작용, 순응도

복용한 후 외래 면담 시에 설문지를 통해서 부작용 여부를 확인하였다. 설문지 항목은 더부룩함, 속쓰림, 식욕부진, 입맛 변화, 오심, 구토, 복통, 두통, 소화불량, 설사, 변비, 역류 등을 포함하였다. 부작용은 심각한 부작용(major adverse effect)

과 경미한 부작용(minor side effect)으로 나누었다. 심각한 부작용은 투약을 중단할 정도로 정도가 심하여 이로 인하여 치료, 입원이 필요하고 생명의 위협을 받거나 영구적 장애 남기거나 일상 생활에 방해 받을 때로 정의하였다. 총 투여량의 85% 이상 복용한 사람을 순응도가 있다고 판정하였다.

### 6. 통계 분석

유효성 평가변수는 치료의도자 분석과 복용순응자 분석을 병행하여 실시하였다. 연속형 변수는 관측 대상수, 평균±표준편차를 제시하고, 범주형 변수는 빈도와 백분율을 제시하였다. 모든 연속형 변수들에 대하여 정규성 검정을 시행 후 t-검정, 범주형 변수들에 대해서는 피어슨 카이제곱 검정으로 분석하였다. 모든 p-value는 소수점 3자리까지 제시하고, 0.5 미만이면 유의한 것으로 간주하였다. 통계 처리는 윈도우용 IBM SPSS Statistics 소프트웨어 ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 임상시험 참여상태 및 인구학적 특성

총 12명이 치료의도자 분석 대상이었고 처방전을 받았으나 투약을 하지 않은 1명을 제외한 11명을 복용순응자 분석 대상으로 하였다(Fig. 1). 연구 대상으로 선정된 11명의 환자 중에 한 명이 14일 치료 예정이었지만 속쓰림 증상으로 7일만 투약하고 중지하여 심각한 부작용 발생 환자로 분류하였으나 추적 요소호기검사상 제균된 것으로 밝혀져 치료의도자 분석 대상으로 하였다.

11명 중에서 10명이 남성이었고 1명이 여성이었다. 리파부틴 구제요법 당시의 평균 연령은 54세(범위, 45-71)였다. 제균 치료의 적응증으로는 기능성 소화불량증 5명(45.5%), 위궤양 3명(27.3%), 십이지장궤양 2명(18.2%), 조기위암으로 내시경

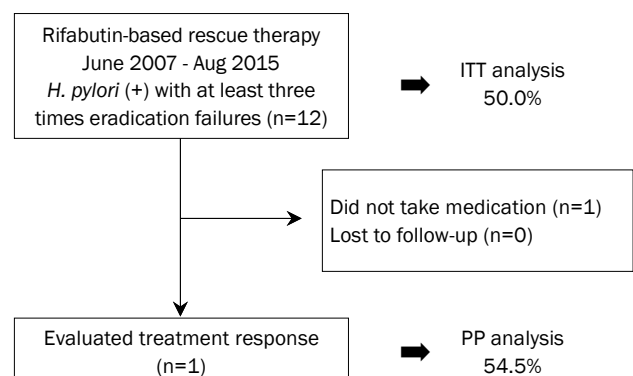


Fig. 1. Flow chart of the study and eradication rate by rifabutin-based rescue therapy. ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

**Table 1.** Comparison of Eradication Group and Non-eradication Group

Variable	Total (n=11)	Eradication group (n=6)	Non-eradication group (n=5)	p-value
Age (yr)	53.9±8.53	53.8±10.09	54.0±7.4	0.976 <sup>a</sup>
Male/female	10/1	6/0	4/1	0.251 <sup>b</sup>
Underlying disease				0.325 <sup>b</sup>
Benign gastric ulcer	3 (27.3)	1 (16.7)	2 (40)	
Duodenal ulcer	2 (18.2)	2 (33.3)	0	
Post ESD d/t EGC	1 (9.1)	1 (16.7)	0	
Non-ulcer dyspepsia	5 (45.5)	2 (33.3)	3 (60)	
Smoking				0.535 <sup>b</sup>
Never	4 (36.4)	2 (33.3)	2 (40.0)	
Ex-smoker	3 (27.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	
Current	4 (36.4)	3 (50.0)	1 (20.0)	
Alcohol				0.323 <sup>b</sup>
None	3 (27.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	
Past	2 (18.2)	2 (33.3)	0	
Current	6 (54.5)	3 (50.0)	3 (60.0)	
Eradication failure number				0.497 <sup>b</sup>
3	7 (63.6)	3 (50.0)	4 (80.0)	
4	3 (27.3)	2 (33.3)	1 (20.0)	
5	1 (9.1)	1 (16.7)	0	
Test of confirm <i>H. pylori</i> infection before rifabutin				0.064 <sup>b</sup>
<sup>13</sup> C-urea breath test	8 (72.7)	3 (50.0)	5 (100.0)	
Culture, Histology and CLOtest	3 (27.3)	3 (50.0)	0	
Duration of treatment (day)				0.122 <sup>b</sup>
7	5 (45.5)	4 (66.7)	1 (20.0)	
14	6 (54.5)	2 (33.3)	4 (80.0)	
Proton pump inhibitor dose				0.371 <sup>b</sup>
Lansoprazole 15 mg b.i.d.	5 (45.5)	3 (50.0)	2 (40.0)	
Lansoprazole 30 mg q.d.	1 (9.1)	0	1 (20.0)	
Lansoprazole 30 mg b.i.d.	4 (36.4)	3 (50.0)	1 (20.0)	
Esomeprazole 40 mg b.i.d.	1 (9.1)	0	1 (20.0)	
CYP2C19 genotype(n=8)				0.465 <sup>b</sup>
HomEM	4 (50.0)	1 (33.3)	3 (60.0)	
HetEM	4 (50.0)	2 (66.7)	2 (40.0)	
Test for eradication confirmation				0.887 <sup>b</sup>
<sup>13</sup> C-urea breath test	9 (81.8)	5 (83.3)	4 (80.0)	
Culture, Histology and CLOtest	2 (18.2)	1 (16.7)	1 (20.0)	

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

ESD, endoscopic submucosal dissection; EGC, early gastric cancer; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; CLOtest, Campylobacter-Like Organism test; HomEM, homozygous extensive metabolizer; HetEM, heterozygous extensive metabolizer.

<sup>a</sup>t-test, <sup>b</sup>chi-squared test.

적 점막하절제술 1명(9.1%)이었다. 리파부틴 구제치료 전에 제균 실패 횟수는 3회가 7명(63.6%), 4회가 3명(27.3%), 5회가 1명(9.1%)이었다. 요소호기검사로 8명(72.7%), 배양/조직 병리/요소분해검사로 3명(27.3%)이 이전의 헬리코박터 제균 치료 실패를 진단 하였다. 8명에게서 CYP2C19 유전자형 검사를 시행하였었는데 4명(50.0%)이 homozygous extensive metabolizer type이었으며, 4명(50.0%)이 heterozygous extensive metabolizer type이었다(Table 1, 2).

## 2. 치료 방법

치료 기간은 1주일인 5명(45.5%), 2주일인 6명(54.5%)이었

다. 모든 환자는 리파부틴(150 mg b.i.d.), 아목시실린(1g b.i.d.)을 투여 받았다. PPI의 경우에는 다소 달랐는데 5명(45.5%)이 란소프라졸(lansoprazole) 15 mg b.i.d., 1명(9.1%)이 란소프라졸 30 mg q.d., 4명(36.4%)이 란소프라졸 30 mg b.i.d., 1명(9.1%)이 에소메프라졸(esomeprazole) 40 mg b.i.d.를 복용하였다(Table 1, 2).

## 3. 항생제의 최소억제농도

11명의 환자 중 6명의 환자에게서 항생제의 최소억제농도를 확인하였다. 동정된 헬리코박터 균주는 아목시실린 16.7% (1/6), 클라리스로마이신 100% (6/6), 메트로니다졸 83.3% (5/6), 테트

**Table 2.** Baseline Characteristics of 11 Patients

Patient number	Sex/Age	Underlying disease	Smoking	Drinking	CYP2C19 genotype	Number of previous treatment failure	Test of <i>H. pylori</i> infection confirmation before rifabutin	Duration of treatment (day)	PPI dose
1	M/45	Non ulcer dyspepsia	Never	None	HetEM	5	<sup>13</sup> C-UBT	7	Lansoprazole 30 mg b.i.d.
2	M/46	Duodenal ulcer	Current smoker	Current drinker		3	Culture, Histology, CLOtest	7	Lansoprazole 15 mg b.i.d.
3	M/47	Duodenal ulcer	Never	Current drinker		4	<sup>13</sup> C-UBT	14	Lansoprazole 30 mg b.i.d.
4	M/55	Post ESD d/t EGC	Current smoker	Past drinker	HomEM	3	Culture, Histology, CLOtest	7	Lansoprazole 15 mg b.i.d.
5	M/59	Benign gastric ulcer	Current smoker	Current drinker		3	<sup>13</sup> C-UBT	7	Lansoprazole 15 mg b.i.d.
6	M/71	Non ulcer dyspepsia	Ex-smoker	Past drinker	HetEM	4	Culture, Histology, CLOtest	14	Lansoprazole 30 mg b.i.d.
7	M/45	Non ulcer dyspepsia	Never	Current drinker	HetEM	3	<sup>13</sup> C-UBT	14	Lansoprazole 15 mg b.i.d.
8	F/48	Non ulcer dyspepsia	Never	None	HomEM	4	<sup>13</sup> C-UBT	14	Lansoprazole 30 mg b.i.d.
9	M/56	Benign gastric ulcer	Current smoker	None	HetEM	3	<sup>13</sup> C-UBT	14	Lansoprazole 30 mg q.d.
10	M/58	Non ulcer dyspepsia	Ex-smoker	Current drinker	HomEM	3	<sup>13</sup> C-UBT	14	Esomeprazole 40 mg b.i.d.
11	M/63	Benign gastric ulcer	Ex-smoker	Current drinker	HomEM	3	<sup>13</sup> C-UBT	7	Lansoprazole 15 mg b.i.d.

*H. pylori*, *Helicobacter pylori*; PPI, proton pump inhibitor; CLOtest, Campylobacter-Like Organism test; <sup>13</sup>C-UBT, <sup>13</sup>C-urea breath test; ESD, endoscopic submucosal dissection; EGC, early gastric cancer; HomEM, homozygous extensive metabolizer; HetEM, heterozygous extensive metabolizer.

**Table 3.** Minimal Inhibitory Concentration of *Helicobacter pylori*

Patient number	Sex/Age	Antibiotics (μg/mL)							
		AMO (R: ≥0.5)	CLA (R: >1)	MTZ (R: >8)	TC (R: >4)	CPR (R: >1)	Rifa (R: ≥0.25)	LEVO (R: >1)	MOXI (R: >1)
1	M/45	≤0.125	2-4 <sup>a</sup>	16-32 <sup>a</sup>	≤1	≤0.015	≤0.015	4-8 <sup>a</sup>	8-16 <sup>a</sup>
3	M/47	1-2 <sup>a</sup>	4-8 <sup>a</sup>	≥32 <sup>a</sup>	≤1	2-4 <sup>a</sup>	≤0.015	4-8 <sup>a</sup>	4-8 <sup>a</sup>
6	M/71	≤0.125	2-4 <sup>a</sup>	16-32 <sup>a</sup>	≤1	2-4 <sup>a</sup>	≤0.015	≥2 <sup>a</sup>	≥2 <sup>a</sup>
7	M/45	≤0.125	2-4 <sup>a</sup>	≤2	≤1	≤0.25	≤0.015	≤0.125	≤0.125
8	F/48	0.125-0.25	≥32 <sup>a</sup>	16-32 <sup>a</sup>	8~16 <sup>a</sup>	0.06-0.125	0.06-0.125	4-8 <sup>a</sup>	8-16 <sup>a</sup>
9	M/56	≤0.125	≥32 <sup>a</sup>	≥32 <sup>a</sup>	≤1	≤0.06	≤0.015	8-16 <sup>a</sup>	8-16 <sup>a</sup>

Resistant cut-off values were defined as >0.5 μg/mL for AMO, >1 μg/mL for CLA, >8 μg/mL for MTZ, >4 μg/mL for TC, >1 μg/mL for CPR, LEVO and MOXI, ≥0.25 μg/mL for Rifa.

AMO, amoxicillin; CLA, clarithromycin; MTZ, metronidazole; TC, tetracycline; CPR, ciprofloxacin; Rifa, rifabutin; LEVO, levofloxacin; MOXI, moxifloxacin.

<sup>a</sup>Indicates the resistance of each antibiotic.

라사이클린 16.7% (1/6), 시프로플록사신(ciprofloxacin) 33.3% (2/6), 레보플록사신 83.3% (5/6), 목시플록사신 83.3% (5/6)에 저항성을 보였다. 83.3% (5/6)의 환자가 두 개 이상의 항생제에 저항성을 보이는 다약제내성을 보였다. 모든 환자가 리파부틴에 감수성이 있었다. 하지만 50% (3/6)만이 리파부틴 구제치료에 성공하였다. 제균치료에 성공한 세 명 중에 한 명은 아목시실린, 클라리스로마이신, 메트로니다졸, 시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신에 내성이 있었다. 또 다른 한 명

은 아목시실린 외 클라리스로마이신, 메트로니다졸, 시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신에 내성이 있었다. 마지막 한 명은 아목시실린, 시프로플록사신에 감수성이 있었으나 클라리스로마이신, 메트로니다졸, 레보플록사신, 목시플록사신에 내성이 있었다(Table 3).

#### 4. 헬리코박터 제균율

제균 여부 확인을 위해 사용한 검사로 9명(81.8%)에서 요

소호기검사를, 2명(18.2%)에서 배양/조직 병리/요소분해검사를 시행하였다( $p=0.887$ ). 제균에 성공한 환자는 모두 6명이었다. 제균에 성공한 환자 중에서 위궤양이 1명(16.7%), 십이지장궤양이 2명(33.3%), 조기위암으로 내시경적 점막하절제술을 받은 환자가 1명(16.7%), 기능성 소화불량은 2명(33.3%)이었다( $p=0.325$ ). 제균요법에 성공한 환자 중에 전에 제균치료에 3번 실패한 환자가 3명(50.0%), 4번 실패한 환자는 2명(33.3%), 5번 실패한 환자는 1명(16.7%)이었다( $p=0.497$ ). 그리고 7일간 치료한 환자가 4명(66.7%), 14일간 치료한 환자는 2명(33.3%)으로 차이가 없었다( $p=0.122$ ). PPI 용량은 란소프라졸 15 mg b.i.d.가 3명(50%), 란소프라졸 30 mg b.i.d.가 3명(50%)으로 차이가 없었다( $p=0.371$ ). CYP2C19 유전자형을 확인한 8명 중 3명은 제균치료에 성공하였고, 5명은 제균치료에 실패하였다. 구제치료에 성공한 환자의 유전자형은 각각 homozygous extensive metabolizer type가 1명(33.3%), heterozygous extensive metabolizer type이 2명(66.7%)으로 차이가 없었다( $p=0.465$ ) (Table 1, 2).

## 5. 부작용, 순응도

모두 2명의 환자에서 6건의 부작용이 발생하였다(Table 4). 제균군에서는 1명(16.7%), 제균 실패군에서는 1명(20%)이 부작용이 발생하였다( $p=1.00$ ). 심각한 부작용으로는 심한 속쓰림으로 인하여 치료를 7일 복용 후 중간에 중단하고 속쓰림으로

로 치료를 받았으나 제균된 경우였다. 경미한 부작용으로는 복통, 입맛변화, 소화불량, 설사, 역류성식도염 등이 있었다( $p=0.368$ ). 골수 독성을 확인하기 위하여 2명의 환자에게 제균 치료 후에 일반 혈액 검사(complete blood cell count)를 시행하였으며 모두 혈구 감소증은 없었다. 또한 다른 9명의 환자도 어지럼증, 피로 등의 골수 독성을 의심할 만한 임상적 소견은 없어 결과적으로 부작용 발생률은 18.2% (2명)였다. 속쓰림으로 예정된 투약 기간의 50%만 투약한 환자가 있어 전체적인 순응도는 90.9%였고 제균된 군과 제균이 안 된 군에서의 순응도는 각각 83.3%, 100%로 의미 있는 차이는 없었다( $p=0.389$ ) (Table 4).

## 고 찰

헬리코박터 파일로리의 제균치료 실패가 증가하고 있다. 헬리코박터 제균 요법의 실패 원인으로는 항생제 내성, 치료 순응도, 위강 내 높은 산성도, 위강 내에서의 헬리코박터의 밀도, P450 CYP2C19 다형성증, 흡연 등이 알려져 있다. 이중 가장 중요한 원인은 이전 치료 약제에 대한 내성 발현이다.<sup>17</sup> 그리고 일차 치료 후에 다제 내성균이 증가한다는 연구 결과가 있었다.<sup>8,18,19</sup> 1차, 2차 제균 치료를 실패한 환자에게는 적어도 클라리스로마이신, 메트로니다졸에 하나 혹은 모두에 저항성을 가진 헬리코박터 균주가 나타난다. 이로 인해 결과적으로 20-30%의 환자가 다음 제균에 실패한다.<sup>4,20,21</sup> 클라리스로마이신 내성이 발생하였을 때 클라리스로마이신을 포함하는 제균요법의 성공률은 60-70% 정도 감소하고,<sup>22</sup> 니트로미다졸(nitroimidazole)에 대한 내성은 치료 효과를 50% 정도 감소시킨다.<sup>23</sup> 유럽의 경우 메트로니다졸에 대한 내성을 갖고 있는 헬리코박터 균주의 비율이 34.9%이다.<sup>21</sup> 세 번 이상 제균에 실패한 예에서 조사한 본 연구에서는 클라리스로마이신, 메트로니다졸 모두에 내성을 갖는 비율이 83.3% (5/6)였다. 2009년에서 2013년까지 204명에게 시행한 국내 연구에 따르면 제균 초치료 환자 중에서 17.2%가 아목시실린, 37.3%가 클라리스로마이신, 35.8%가 메트로니다졸에 헬리코박터 내성을 보였으며 아목시실린과 클라리스로마이신에 동시에 내성이 있는 경우는 22%였다.<sup>7</sup> 같은 연구팀의 또 다른 연구에서는 2009년부터 2012년까지 제균 초치료 환자에서 아목시실린, 클라리스로마이신, 메트로니다졸의 내성률이 각각 14.9%, 23.7%, 32.5%였다. 그리고 초치료 실패 환자에서는 내성률이 각각 27.1%, 68.8%, 43.8%를 보여 치료 실패 시에 내성률이 증가함을 알 수 있었다.<sup>19</sup> 현재 3차 제균치료에 대하여 합의된 항생제는 없다. 가이드라인에 따르면 헬리코박터를 배양 후 항생제 감수성 검사를 시행할 것을 권고하고 있다. 하지만 실제 헬리코박터의 배양률은 60% 이하이고 비용이 측

Table 4. Adverse Events and Compliance of the Subjects

Variable	Eradication group (n=6)	Non-eradication group (n=5)	p-value
Bloating	0	0	
Epigastric soreness	1	0	
Anorexia	0	0	
Taste distortions	0	1	
Nausea	0	0	
Vomiting	0	0	
Abdominal pain	0	1	
Headache	0	0	
Dyspepsia	0	1	
Diarrhea	0	1	
Constipation	0	0	
Reflux	0	1	
Total patient	1 (16.7)	1 (20) <sup>a</sup>	1.00 <sup>b</sup>
Major <sup>c</sup>	1	0	0.368 <sup>b</sup>
Minor	0	1	
Total event	1	5a	
Compliance	5 (83.3)	5 (100)	0.389 <sup>b</sup>

Values are presented as number (%).

<sup>a</sup>Adverse events were occurred in only one person in non-eradication group. <sup>b</sup>Chi-squared test. <sup>c</sup>When the adverse events were so serious that patients discontinued the drug or when patients' daily life was disturbed by these events then it was classified as major.

면을 고려한다면 임상에서 배양을 적용하기는 다소 어렵다.<sup>24,26</sup> 또한 3차 제균요법으로 레보플록사신을 포함한 3제요법이 구제요법으로 많이 쓰이고 있으나 여전히 치료에 실패한 환자들이다.<sup>27</sup> 최근 연구에 따르면 리파부틴과 아목시실린에 저항성을 갖는 헬리코박터균주는 적은 것으로 알려져 있어 몇몇 가이드라인에서 두 항생제의 조합을 구제요법으로 권고하고 있다.<sup>20,24,25</sup> 최근 95명을 대상으로 한 메타 분석에서 4차, 5차 리파부틴 구제요법에서는 제균율이 70%였다.<sup>13</sup> 그리고 치료 기간에서는 10-12일 치료가 7일 치료보다 치료 효과가 우월했다(92% vs. 69%). 리파부틴의 투여 용량은 150 mg보다는 300 mg일 때 효과가 더 좋았다(ITT, 67% vs. 87%).<sup>28</sup> 또한 10일 요법과 14일 요법을 비교한 일본의 연구에서(에소메프라졸 20 mg q.i.d., 아목시실린 500 mg q.i.d., 리파부틴 300 mg q.d.) 10일 요법보다 14일 요법이 제균율이 높아(83.3% vs 94.1%) 비슷한 결과를 보였는데 이 연구가 다른 연구보다 제균율이 높았던 것은 아목시실린과 에소메프라졸의 다회 복용 덕택으로 생각된다.<sup>29</sup> 아목시실린의 용량을 증가 시에도 제균율이 높아졌는데 12일간 리파부틴 150 mg q.d., 판토프라졸(pantoprazole) 80 mg t.i.d.를 투여하고 두 군으로 나누어 아목시실린 1.5 g t.i.d.와 1.0 g t.i.d.를 투여하였을 때의 제균을 비교한 결과 통계적으로는 유의하지 않았지만 고용량의 아목시실린을 투여 받은 군에서 제균 성공률이 높았다(96.6% vs 90.7%,  $p < 0.25$ ).<sup>30</sup> 아목시실린은 베타-락탐(beta-lactam)계열로 시간 의존형(time dependent) 항생제이다. 또한 post-antibiotics effect가 적기 때문에 time above MIC<sub>50</sub>이 중요하다.<sup>31,32</sup> 약동학적 측면에서 1일 2회 투여보다 다회 투여를 해야 오랫동안 최소 억제 농도 이상으로 아목시실린의 농도를 유지할 수 있다. 따라서 아목시실린 500 mg q.i.d.를 투여하는 것이 아목시실린 1.0 g b.i.d.를 투여하는 것보다 제균율이 높을 수 있다.<sup>33</sup> 아목시실린은 페니실린(penicillin) 계열로 세포벽의 합성을 억제한다. 한 연구에 따르면 위장 내 pH가 3일 때는 세포분열이 되지 않으면서 세포막, 세포분열, 페니실린결합단백질과 관련된 유전자의 표현이 감소한다. 이런 이유로 아목시실린은 위장 내 pH가 3일 때는 살균작용을 하지않으나, 위장 내 pH가 4.5 또는 7.0일 때는 살균작용을 하는 실험 결과가 있다.<sup>34</sup> 또 다른 연구에 따르면 PPI와 아목시실린을 같이 투여하였을 때 제균 성공 결정 요소로는 위장 내 pH 4 이상인 시간이 84.2% 이상, 위장 내 pH가 6 이상 지속되는 시간이 156분 이상이었다.<sup>35</sup> 실제로 라베프라졸(rabeprazole) 10 mg q.i.d. 투여시에 라베프라졸 20 mg b.i.d., 라베프라졸 40 mg q.d. 투여할 때와 비교하여 CYP2C19 유전자형과 상관 없이 24시간 위장 내의 산성도를 낮추었다(24 hr intragastric median pH 6.6 vs. 5.7 vs. 4.8).<sup>36</sup> 또한 2주간 라베프라졸 20 mg q.i.d.와 아목시실린 750 mg q.i.d.를 처방

한 고용량 병합 치료에서 CYP2C19 유전자형과 상관 없이 95.3%의 높은 제균율을 보였다.<sup>37</sup> 또한 다른 연구에서는 2주간 라베프라졸 10 mg q.i.d., amoxicillin 500 mg q.i.d.를 처방하였는데 제균율이 93.8%(PP)였다.<sup>38</sup> 국내 연구에 따르면 고용량의 PPI를 사용하면 제균율이 높아졌다. 즉 7일간 리파부틴 150 mg b.i.d., 아목시실린 1.0 g t.i.d., 란소프라졸 30 mg b.i.d. 또는 60 mg b.i.d.를 투여했을 때 전자는 78.1% 후자는 96.3%에서 ITT 제균 성공률을 보였다.<sup>11</sup> 본 연구에서 PPI 용량이나 리파부틴 투여 기간에 제균율 차이가 없는 것은 그 증례수가 매우 작았기 때문으로 생각된다. PPI의 기능은 CYP2C19 다형성증(polymorphism)에 영향을 받는다. PPI의 homozygous & heterozygous extensive metabolizer, poor metabolizer 사이에 헬리코박터 제균율의 차이가 난다.<sup>7,39-41</sup> 또한 PPI에 따라 차이가 있는데 오메프라졸(omeprazole)=에소메프라졸>판토프라졸>란소프라졸>라베프라졸 순으로 CYP2C19 다형성증에 영향을 받는다.<sup>42</sup> 라베프라졸은 다른 PPI와 달리 CYP2C19와 CYP3A4 경로보다는 비효소적 경로를 통하여 대사된다.<sup>42,43</sup> 그리고 에소메프라졸(S-isomer)은 오메프라졸(S- and R- isomer의 복합체)보다 천천히 대사된다.<sup>42,43</sup> CYP2C19 extensive metabolizer의 경우 1세대 PPI인 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸 대신 라베프라졸, 에소메프라졸 등을 투여하는 것으로 극복할 수 있다.<sup>43-45</sup> 또는 PPI를 고용량 투여하거나 투여 횟수를 증가시키는 것으로 제균율을 높일 수 있다.<sup>36,46</sup>

본 연구에서는 제균 성공률이 치료의도자 분석 50.0% (6/12)과 복용순응자 분석에서 54.5% (6/11)로 이전의 연구보다 다소 낮게 나왔다. 이는 아목시실린의 용량과 투여 횟수를 증가시키거나 PPI의 P450 CYP2C19 다형성증을 극복하기 위해 PPI의 종류를 바꾸거나 용량, 투여 횟수를 증가시키는 것으로 극복할 수 있지 않을까 생각된다. 다소 이상한 것은 리파부틴의 최소억제농도 검사에서 모든 경우에 감수성이 있었지만 실제로 제균 성공률은 50% (3/6)에 불과했다는 것인데 리파부틴이 포함된 삼제요법의 제균은 리파부틴의 최소억제농도보다는 아목시실린 내지 양성자 PPI의 용량, 투여 횟수가 더 중요한 요소가 아닐까 추측된다.<sup>11,29,30</sup>

과거 연구에서 보면 헬리코박터 제균치료에서 리파부틴의 부작용은 약 22% 정도였다.<sup>13</sup> 구역질, 구토, 식욕 부진, 복통, 설사, 열, 피로, 간기능 상승, 백혈구 감소증( $<1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), 혈소판 감소증( $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), 두통 등이 있었고 가장 심각한 부작용인 골수 독성은 1.5-3%에서 관찰되었다.<sup>13,15</sup> 골수 독성은 고용량의 리파부틴(600 mg/일)과 치료 기간 증가와 관계가 있었고 다른 부작용 발생 역시 리파부틴 용량 증가와 관계가 있었다.<sup>13,47,48</sup> 하지만 골수 독성을 포함하여 대부분의 경우 치료 없이 1-2주 안에 회복되었다.<sup>13,15</sup> 본 연구에서는 리파부틴

구제요법의 부작용에 대하여 정확히 평가하기 위하여 제균치료 후에 설문지를 통하여 자세하게 부작용 증상에 대하여 조사하였다. 설문지의 내용은 더부룩함, 속쓰림, 식욕감퇴, 입맛 변화, 오심, 구토, 복통, 두통, 소화불량, 설사, 변비, 역류성식도염 등의 12가지 항목을 포함하였다. 2명(18.2%)이 부작용을 호소하였으며 속쓰림, 복통, 입맛변화, 소화불량, 설사, 위식도역류 증상 등을 호소하였다. 복통을 중단할 정도의 중대한 부작용은 속쓰림을 호소한 경우는 1명(9.1%)이었다. 한편 리파부틴 사용에는 여러 제한점이 있다. 첫째는 리파부틴이 고가라는 점이고, 둘째는 다제 내성 결핵이 증가하기 때문에 리파부틴 복용시에 결핵 치료 시에 내성이 발생할 수 있음을 유의해야 한다.<sup>49</sup> 마지막으로 리팜피신(rifampicin)의 사용은 리파부틴의 최소억제농도와 rpoB 유전자의 점돌연변이(point mutation)를 높이기 때문에 리파부틴 치료 전에 리파마이신(rifamycin) 계열의 약물의 치료 과거력을 살펴야 하는 등<sup>50</sup> 현실적으로 사용을 결정하기가 쉽지 않은 약이다. 8년 넘게 진행된 본 연구에서 리파부틴 포함 삼제요법의 처방 예가 12명에 불과하다는 점이 이를 반증한다 하겠다.

이번 연구의 한계점으로는 첫째, 실험군의 규모가 작다는 점, 둘째 후향적 연구로 PPI의 용량과 용법, 치료 기간이 통일되지 못했다는 점이다. 하지만 6명에서 여덟 가지 항생제 최소억제농도를 측정했다는 것과 8명에서 CYP2C19 다형성증을 측정했다는 것은 본 논문의 의미를 높여준 점이라 생각된다.

결론적으로 리파부틴 구제요법의 제균 성공률은 생각보다 높지 않았다. 하지만 투약 부작용이 높지 않기 때문에 제균요법에 여러 번 실패한 항생제 다제 내성 환자에게 적용할 수 있는 제균요법으로 생각된다. 예상과 다르게 리파부틴의 최소억제농도와 제균 성공과의 관련성이 적은 이유로는 헬리코박터 제균요법 성공에 있어 아목시실린의 투여 빈도와 용량, PPI의 종류와 용량과 투여 빈도, CYP2C19 다형성증, 치료 기간이 중요하기 때문으로 생각되었다.

## 요 약

**목적:** 본 연구는 헬리코박터 제균 요법을 세 번 이상 실패한 환자에서 리파부틴 구제요법을 평가하기 위하여 시행되었다.

**대상 및 방법:** 분당서울대학교병원 소화기내과를 방문한 환자 중 과거 헬리코박터 제균 치료를 3회 이상 받았으나 제균에 실패한 환자 12명을 대상으로 후향적 분석을 진행하였다. 투약을 하지 않은 1명의 환자를 제외한 11명을 대상으로 복용순응자 분석을 진행하였다. 환자들은 7일 또는 14일 동안 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor), 리파부틴(150 mg b.i.d.), 아목시실린(1 g b.i.d.)이 처방되었다. 6명의 환자에서는 구제 요법을 시작하기 전에 한천 희석법으로 헬리코박터

균주의 리파부틴, 아목시실린, 클라리스로마이신, 메트로니다졸, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신에 대한 최소억제농도, 8명에서는 CYP2C19 유전자형(genotype)을 평가하였다. 제균 요법 후에 조직 병리/배양/요소분해검사와 요소호기검사를 시행하여 성공 여부를 결정하였다.

**결과:** 치료의도자 분석에서 50.0%(6/12), 복약순응자 분석에서 54.5%(6/11)가 제균에 성공하였다. 최소억제농도를 확인한 환자 6명 모두가 리파부틴에 대한 감수성이 있었지만 3명(50%)만이 제균에 성공하였다. 나머지 변수에서는 분석 대상의 수가 적어서인지 의미 있는 차이는 없었다. 순응도는 90.9%였고 부작용의 발생률은 18.2%였다.

**결론:** 리파부틴 구제요법의 제균 성공률은 생각보다 높지 않았다. 하지만 투약 부작용이 많지 않기 때문에 제균요법에 여러 번 실패한 항생제 다제 내성 환자에게 적용할 수 있을 것으로 생각된다.

**색인단어:** 헬리코박터 파일로리; 제균; 구제요법; 리파부틴

## REFERENCES

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
2. Bartnik W. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:426-430.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
4. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047-1057.
5. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10:668-671.
6. Bigard MA, Delchier JC, Riachi G, Thibault P, Barthelemy P. One-week triple therapy using omeprazole, amoxycillin and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: influence of dosage of omeprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:383-388.
7. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *H. pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1235-1243.
8. 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.
9. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-372.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
11. 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.
12. Heep M, Beck D, Bayerdorffer E, Lehn N. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1497-1499.
  13. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-221.
  14. Kunin CM. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 1:S3-S13; discussion S13-S14.
  15. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35: 941-947.
  16. Akada JK, Shirai M, Fujii K, Okita K, Nakazawa T. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activities of new rifamycin derivatives, KRM-1648 and KRM-1657. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1072-1076.
  17. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17: 3971-3975.
  18. 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.
  19. 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.
  20. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:409-414.
  21. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
  22. 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.
  23. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, de 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;13:1047-1055.
  24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
  25. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
  26. Savarino V, Zentilin P, Pivari M, et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:893-900.
  27. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-247.
  28. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:58-62.
  29. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *United European Gastroenterol J* 2016;4:380-387.
  30. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:481-488.
  31. MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391-402.
  32. Midolo PD, Turnidge JD, Munckhof WJ. Is bactericidal activity of amoxicillin against *Helicobacter pylori* concentration dependent? *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1327-1328.
  33. Athamna A, Athamna M, Medlej B, Bast DJ, Rubinstein E. In vitro post-antibiotic effect of fluoroquinolones, macrolides, beta-lactams, tetracyclines, vancomycin, clindamycin, linezolid, chloramphenicol, quinupristin/dalfopristin and rifampicin on *Bacillus anthracis*. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:609-615.
  34. Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, Sachs G, Scott DR. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:972-979.
  35. Sjøstedt S, Sagar M, Lindberg G, Wikström B, Nord CE, Seensalu R. Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:39-43.
  36. Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Rabepazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabepazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:627-634.
  37. 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.
  38. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Dual therapy with high doses of rabepazole and amoxicillin versus triple therapy with rabepazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:743-749.
  39. 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.
  40. Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. Effect of the CYP2C19 polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by 7-day triple therapy with regular proton pump inhibitor dosage. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(8 Pt 1):1287-1291.
  41. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:532-541.
  42. Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors—overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 6:1-10.
  43. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2014;20:

- 16029-16036.
44. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414-425.
45. Hokari K, Sugiyama T, Kato M, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1479-1484.
46. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:290-301.
47. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594-598.
48. Apseloff G, Fluids G, LaBoy-Goral L, Kraut E, Vincent J. Severe neutropenia caused by recommended prophylactic doses of rifabutin. *Lancet* 1996;348:685.
49. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:222-225.
50. Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2009;79:1-4.