

ORIGINAL ARTICLE

Hybrid 요법 실패 후 2차 치료로써 Moxifloxacin 포함 삼제 요법의 헬리코박터 제균 치료 효과

권수훈¹, 이동호^{1,2}, 강재빈¹, 김나영^{1,2}, 박영수^{1,2}, 신철민¹, 윤혁¹, 최윤진¹

분당서울대학교병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소²

The Efficacy of Moxifloxacin-containing Triple Therapy after Hybrid Therapy Failure in *Helicobacter pylori* Eradication

Sooheon Kwon¹, Dong Ho Lee^{1,2}, Jae Bin Kang¹, Nayoung Kim^{1,2}, Young Soo Park^{1,2}, Cheol Min Shin¹, Hyuk Yoon¹ and Yoon Jin Choi¹

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital¹, Seongnam, Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea

Background/Aims: Hybrid therapy was successful in eradicating *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) according to previous reports. However, to the best of our knowledge, there have only been a few studies evaluating the optimal choice after hybrid failure. Hence, we aimed to evaluate the efficacy of moxifloxacin-containing triple therapy after hybrid therapy failure in *H. pylori* eradication.

Methods: Between January 2013 and March 2016, we retrospectively reviewed patients who underwent failed hybrid therapy, as first line treatment, in eradicating *H. pylori* (rabeprazole and amoxicillin b.i.d for 14 days, in addition to clarithromycin and metronidazole b.i.d for final 7 days). Then, we investigated the eradication rates of moxifloxacin-containing triple therapy (rabeprazole, amoxicillin b.i.d and moxifloxacin qd) as the second line of treatment. Intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses were used to determine the eradication rate. We evaluated the status of *H. pylori* by using ¹³C-urea breath test 6 weeks after the final treatment. Moreover, compliance and adverse effects of each patient were analyzed.

Results: Among those who failed the initial hybrid therapy, 11 patients received moxifloxacin-containing triple therapy. The overall eradication rates, as determined by ITT and PP, were 72.7% (n=8/11) and 80% (n=8/10), respectively. The compliance rate was 100%, and there were no serious adverse effects.

Conclusions: Moxifloxacin-containing triple therapy can be used as a second line therapy in case of hybrid therapy failure. A large scale study is necessary to confirm the findings of this study and establish clinical evidence. (Korean J Gastroenterol 2017;70:72-80)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Therapy; Hybrid; Moxifloxacin

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 만성 위축성 위염(chronic atrophic gastritis), 점막연관 림프조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), 소화성 궤양(peptic ulcer disease)

및 위선암(gastric adenocarcinoma or gastric carcinoma or gastric cancer) 등을 일으킬 수 있다. 이러한 질환들은 제균 치료로써 발병의 위험을 낮출 수 있는 것으로 밝혀졌다.¹ *H. pylori*는 전 세계 인구의 약 50% 이상이 감염되어 있는 것으로 알려져 있으나, 그 유병률은 전 세계적으로 감소 추세

Received February 21, 2017. Revised March 21, 2017. Accepted March 22, 2017.

© 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: 이동호, 13620, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Dong Ho Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dhjohn@yahoo.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

를 보이고 있다. 이러한 추이는 국내에서도 마찬가지로, 국내 16세 이상 무증상 성인의 혈청 유병률은 1998년 조사에서 66.9%였던 것이, 2005년 보고에서 59.6%, 2013년에 54.4%로 유의한 감소 추세를 보인다. 이는 사회 경제적 요인과 위생 환경의 개선, 제균 치료의 확대에 의한 것으로 판단된다.²⁻⁵ 하지만 이는 여전히 서구에 비해 높은 유병률 수치이며, 특히 우리나라가 전 세계적으로 위암 발병률이 높은 국가 중 하나라는 점을 감안해 볼 때, 사회 경제적으로 막대한 부담이 될 수 있어 *H. pylori*의 제균 치료는 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.⁶

2013년 국내 진료지침에서는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 포함한 표준 삼제 요법을 1-2주간 하는 것을 1차 치료로 추천하고 있으며, clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth를 포함한 사제 요법으로 7-14일간 초치료하도록 추천하고 있다.⁷ 그러나 초치료로 많이 쓰이고 있는 표준 삼제 요법은 시간이 갈수록 그 성공률이 80% 이하까지 떨어지고 있으며, 일부 유럽의 연구에서는 제균 성공률이 25-60%까지 감소한 것으로 보고하고 있다.⁸⁻¹⁰ 이러한 추세는 국내에서도 마찬가지로, 한 보고에 따르면 2003년도에 제균율이 93.5%에 이르던 것이 점차적으로 감소하여 2012년도에 78.8%까지 감소하였다.¹¹ 이처럼 시간이 지날수록 표준 삼제 요법의 제균 성공률은 점차 감소하고 있어, 새로운 초치료 약제에 대한 필요성이 증대하고 있다.

Hybrid 요법은 순차 치료와 동시 요법이 혼합된 형태로, 2011년 117명을 대상으로 한 연구에서 처음 소개되었으며, 의도된 대로(intention to treat, ITT) 분석에서 97.4% (95% 신뢰구간 94.5-100%), 계획순응군(per protocol, PP) 분석에서 99.1% (95% 신뢰구간 97.3-100%)의 놀라운 치료 성공률을 보였다. 약물 복용 순응도는 94.9%였으며, 부작용은 환자의 14.5%에서 경험하였으나, 심각한 부작용 사례는 없어 새로운 초치료의 대안으로 제시된 바 있다.¹² 이후 이를 이용한 여러 연구들이 행하여졌고, 한 메타분석에서 hybrid 요법은 평균 제균율이 88.5% (ITT 분석), 93.3% (PP 분석)를 보여, 1차 치료의 대안으로 효과가 있고 안전한 치료법으로 생각이 된다.¹³

그러나, 아직까지 hybrid를 이용한 1차 치료에 실패한 경우에 있어 적절한 2차 약제에 대한 연구는 없다. Hybrid 요법에는 여러 가지 항생제가 포함되어 있고, 순차적으로 투약되기 때문에 그로 인한 내성 증가의 우려가 있어 치료 실패 시 2차 치료로써 약제 선택의 어려움이 예상된다.

Moxifloxacin 포함 삼제 요법을 이용하여 1차 치료뿐만 아니라 2차 치료로써 제균율이 우수한 결과를 보였던 연구들이 있다.¹⁴⁻¹⁶ 저자들의 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 2차 치료로 이용한 이전 연구에서는 1차 제균 약제에 상관없이 81.4%

(n=66/81, ITT 분석), 90.4% (n=66/73, PP 분석)의 치료 성적을 보였다.¹⁷ 또한 국내 연구에서 moxifloxacin 포함 삼제 요법은 bismuth 포함 사제 요법보다 부작용은 적으면서 제균 성공률이 높은 결과를 보여(83.8% vs. 72.7%) 국내에서 2차 제균 치료의 안전하고 효과적인 방안으로 제안된 바 있다.¹⁵

이에 본 저자들은 hybrid 요법에 실패한 환자를 대상으로, 2차 약제로써의 moxifloxacin 포함 삼제 요법의 헬리코박터 제균 성공률을 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 1월부터 2016년 3월까지 분당서울대학교병원에서 *H. pylori*에 감염이 확인된 환자들을 대상으로, hybrid 요법으로 초치료에 실패한 자들과 그중 2차 약제로써 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 복용한 경우를 후향적으로 조사하였다.

환자의 의무 기록을 바탕으로 과거력, 현재 흡연 여부, 음주 성향, 나이, 성별을 분석하였으며, 18세 미만이거나 이전의 위 절제술의 과거력, 심각한 동반 질환(비대상성 심부전증, 간부전증, 말기신부전증, 파종성 암 등)이 있거나 본 연구에서 사용된 약제에 알레르기 반응의 과거력이 있거나 임신한 경우는 제외하였다. 또한 이전에 *H. pylori* 제균 치료 과거력이 있는 경우는 제외하도록 하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1702-382-106).

2. 방법

1) 치료 약제

초치료로써의 hybrid 요법은 rabeprazole 20 mg과 amoxicillin 1 g을 하루 두 번, 2주간 투약하고, 8일째 되는 날부터 clarithromycin 500 mg과 metronidazole 500 mg을 하루 두 번씩 추가로 투약하도록 하여 총 2주간 치료하는 것으로 하였다. 초치료에 실패한 환자군 중 2차 치료에 동의한 경우에 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 투약하기로 하였으며, rabeprazole 20 mg과 amoxicillin 1 g을 하루 두 번 그리고 moxifloxacin 400 mg을 하루 한 번 투약하는 것으로 하여 7일 또는 14일간 복용하기로 하였다.

2) *H. pylori* 검사

H. pylori 감염의 진단을 위해 위십이지장 내시경을 통한 campylobacter-like organism test (CLO test [rapid urease test]; Delta West, Bentley, WA, Australia)를 이용하였고, CLO test를 위한 검체 채취 위치는 전정부 및 체부에서 각각

조직 검사를 하여 하나의 검사 키트에 담도록 하였다. 최근 6개월 이내 위십이지장 내시경을 시행하였던 경우에는 ^{13}C -urea breath test (^{13}C -UBT, UBiTkit; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 통해 감염 여부를 확인하였다.

1차 및 2차 치료 후 재균 성공 여부를 확인하기 위해서는 투약 후 6주째 ^{13}C -UBT를 시행하도록 하였다. ^{13}C -UBT를 시행하기 전 환자들에게 결과에 영향을 줄 수 있는 모든 약제의 복용을 중단하도록 교육하여, 항생제는 4주 이상, PPI는 2주 이상 복용을 중단하도록 하였다. 검사 전 최소한 4시간 이상 금식 후, 구강을 헹군 다음 100 mg의 ^{13}C -urea powder를 물 100 mL에 섞어서 마시도록 하였고, 20분 뒤 호흡 채집 주머니에 날숨을 모으도록 하였다. 이를 동위원소 질량분석기 (UBiT-IR 300[®]; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 통해 분석하였다.¹⁸

3) 치료 효과 및 순응도, 부작용 분석

Moxifloxacin 포함 삼제 요법의 재균 성공 여부는 ITT 분석과 PP 분석으로 표현하였으며, 순응도 및 부작용에 대해 평가하였다. 순응도는 처방한 약제의 복용 정도에 따라 퍼센트값(%)으로 표현하였고, 부작용은 약물 치료 이후 다음 외래 내원 시까지 경험하였던 약제 관련 증상들을 자유 형식으로 보고하도록 하여 의무기록에 기술하였다.

4) 통계분석

연속형 변수는 관측 대상수, 평균±표준편차로 제시하였고, 범주형 변수는 빈도와 백분율의 형태로 표현하였다. 모든 연속형 변수들에 대하여 정규성 검정을 시행한 후 독립표본 t-검정, 범주형 변수들에 대해서는 피어슨 카이제곱 검정으로 분석하였다.

재균 성공률은 백분율로 제시하고, 95% 신뢰구간은 clopper-pearson 방법을 이용하여 산출하였다. 모든 p-value는 소수점 3자리까지 제시하고, 0.5 미만일 때 유의한 것으로 간주하도록 하였다. 통계 처리용 프로그램은 IBM SPSS statistics version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 환자 특성

총 16명의 환자들이 hybrid 요법으로 1차 치료에 실패한 뒤 moxifloxacin 포함 삼제 요법으로 2차 치료를 받았다. 이 중 3명은 *H. pylori* 재균의 과거력이 있었으며, 1명은 위 절제 수술의 과거력이 있었고, 나머지 1명은 *H. pylori* 재균 및 위 절제 수술의 과거력이 있어 연구에서 제외되어 최종적으로 11명이 분석 대상에 해당되었다. 연구에 포함된 11명의 특성은 Table 1과 같다.

환자의 구성은 남자 5명, 여자 6명이었으며, 평균 연령은 63.36±7.59세, 남자와 여자 각각 60.4±8.26세, 65.83±6.67세의 분포를 보이며, 두 군 간에 통계학적 차이는 없었다(p=0.258).

11명의 환자들 중 10명이 치료 전 위십이지장 내시경을 시행하였으며, 1명의 경우 외부 병원에서 내시경을 받은 상태로 ^{13}C -UBT를 통해 *H. pylori* 감염 여부를 평가하였고, 양성으로 판명되어 재균 치료를 받도록 하였다.

2. 치료 효과

11명의 환자 중 1명은 7일간의 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 받았으며, 나머지 10명은 14일간 투약되었다. 7일간 투여한 환자는 재균에 성공하였고, 나머지 14일간 투약한 10명

Table 1. Baseline Characteristics of Enrolled Patients

Patient number	Sex	Age	Alcohol	Current smoker	Underlying diseases	EGD findings	Time intervals (days) ^a	Treatment duration (days) ^b	Treatment results ^b	Compliance ^b	Adverse events ^b
1	F	66	No	No	Osteoporosis	Gastritis	47	14	Eradicated	100%	None
2	F	71	No	No	HTN	Gastritis	84	7	Eradicated	100%	None
3	M	63	Yes	No	DM/HTN	Gastritis	129	14	Eradicated	100%	None
4	M	46	Yes	Yes	None	Gastric ulcer	97	14	Eradicated	100%	None
5	M	62	Yes	No	DM/HTN	Gastritis	46	14	Eradicated	100%	None
6	F	75	No	No	None	Gastritis	53	14	Eradicated	100%	None
7	M	64	Yes	No	DM/ALD	Gastritis	102	14	Follow up loss		
8	F	60	No	No	None	Gastritis	61	14	Not eradicated	100%	None
9	M	67	No	No	HTN/BPH	Not done	45	14	Not eradicated	100%	None
10	F	66	No	No	None	Duodenal ulcer	41	14	Eradicated	100%	Loose stool
11	F	57	No	No	None	Gastritis	399	14	Eradicated	100%	None

EGD, esophagogastroduodenoscopy; F, female; M, male; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; ALD, alcoholic liver disease; BPH, benign prostate hyperplasia.

^aTime intervals between first and second treatment; ^bMoxifloxacin-containing triple therapy.

중 제균에 성공한 경우는 7명이며, 제균 실패한 경우가 2명, 1명은 추적 관찰에서 탈락되었다.

전반적인 제균율은 ITT 분석에서 72.73% (n=8/11, 95% 신

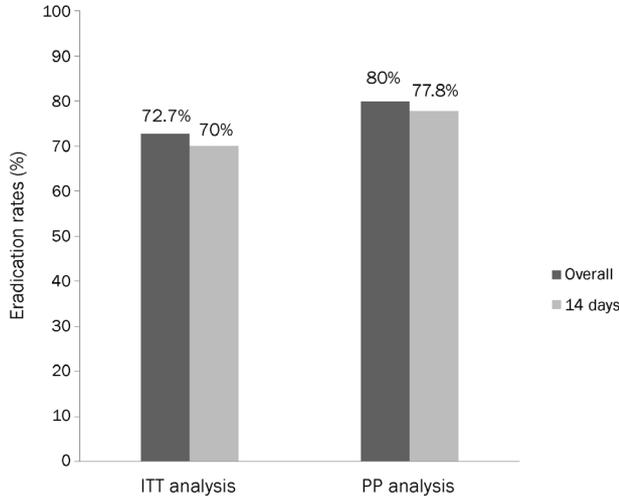


Fig. 1. Eradication rates of the overall and 14-days moxifloxacin-containing triple therapy as the second line therapy after hybrid therapy failure. It is presented by intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses.

뢰구간 39.03-93.98%), PP 분석에서 80% (n=8/10, 95% 신뢰구간 44.39-97.48%)였다. 14일간 투여한 10명을 비교 분석한 경우 ITT 분석에서 70% (n=7/10, 95% 신뢰구간 34.75-93.33%), PP 분석에서는 77.78% (n=7/9, 95% 신뢰구간 39.99-97.19%)의 제균 성공률을 보였다(Fig. 1).

1차와 2차 치료 사이의 간격은 치료 성공군에서 112±42.42일, 실패군에서 53±8일로 통계학적 차이는 없었다(p=0.525). 또한 성별, 흡연, 음주 성향, 동반 질환 유무, 내시경 소견은 치료 성공군과 실패군 사이에 차이는 없었다(Table 2).

3. 순응도, 부작용

Moxifloxacin 포함 삼제 요법을 복용한 환자들의 약제에 대한 순응도는 100%였으며, 무른변을 호소한 1명 이외에 치명적이거나 복약을 중지할 정도의 심각한 부작용은 보이지 않았고, 상기 부작용도 보존적 치료로 호전되었다.

고찰

*H. pylori*에 대한 표준 삼제 요법의 제균 치료 실패율이 점차 증가하고 있다. 제균 치료 실패의 원인으로는 항생제 내성, 치

Table 2. Comparison of Eradicated and Not Eradicated Groups

Variable	Total (n=11)	Eradicated (n=8)	Not eradicated (n=2)	p-value
Age	63.36±2.28	63.25±3.13	63.50±3.5	0.971
Sex				0.491
Male	5 (45.5)	3 (37.5)	1 (50)	
Female	6 (54.5)	5 (62.5)	1 (50)	
Current smoker	1 (9.1)	1 (12.5)	0	0.814
Alcohol consumption	4 (36.4)	3 (27.5)	0	0.235
EGD findings				0.481
Gastritis	8 (72.7)	6 (75)	1 (50)	
Gastric ulcer	1 (9.1)	1 (12.5)	0	
Duodenal ulcer	1 (9.1)	1 (12.5)	0	
None ^a	1 (9.1)	0	1 (50)	
Underlying diseases				0.179
DM	3 (27.3)	3 (37.5)	0	0.461
HTN	4 (36.4)	3 (37.5)	1 (50)	0.692
Osteoporosis	1 (9.1)	1 (12.5)	0	0.814
BPH	1 (9.1)	0	1 (50)	0.084
ALD	1 (9.1)	1 (12.5)	0	0.814
Time intervals (days) ^b	100±31.11	112±42.42	53±8	0.525
Treatment duration (days) ^c				0.814
7	1 (9.1)	1 (100)		
14	9 (81.8)	7 (77.8)	2 (22.2)	
Adverse events ^c				
Loose stool	1 (9.1)	1 (100)		

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

EGD, esophagogastroduodenoscopy; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; BPH, benign prostate hyperplasia; ALD, alcoholic liver disease.

^aPerformed only ¹³C-UBT, because examined esophagogastroduodenoscopy in other hospital; ^bTime intervals between first and second treatment;

^cMoxifloxacin-containing triple therapy.

료 순응도의 저하, 위강 내 높은 산성도, 위강 내에서 *H. pylori*의 밀도 차이, p450 CYP2C19의 다형성증(polymorphism), 흡연 등이 알려져 있다. 이 중 가장 중요한 것은 이전 치료 약제에 대한 내성 발현이다.¹⁹ 표준 삼제 요법의 구성 요소 중 하나인 clarithromycin은 지난 20여 년 동안 호흡기 감염 뿐만 아니라 여러 감염병에서 치료제로 사용되면서 점차 내성이 증가하게 되었고, 이는 제균 성공률 감소로 이어지게 되었다.²⁰⁻²³ 2000년 이후 국내외 항생제 내성률 보고에 따르면, 한국은 clarithromycin 내성률 20% 이상, metronidazole 내성률 40% 이상, quinolone 내성률 10% 이상으로, 내성의 문제가 심각한 국가 중 하나이다.²⁴ 본원에서 실시한 *H. pylori* 균주의 clarithromycin 내성률에 대한 연구에서 2003년부터 2005년까지 22.9%, 2006년부터 2008년까지 25.5%, 2009년부터 2012년까지 37.0%까지 지속적으로 증가하는 양상이었다.²⁵ 이처럼 clarithromycin 내성인 환자에 clarithromycin 포함 치료법을 적용한 경우에 제균율이 각각 56%까지 감소한 것으로 보고된 바 있다.²⁶ 국내 보고에서도 clarithromycin에 내성이 없는 경우에는 95.5%로 제균율이 높지만, 내성이 있는 경우 67.9%까지 떨어져($p < 0.001$) 항생제 내성이 제균 성공 여부를 결정하는 주요 요인으로 확인된 바 있다.²⁷ 1998년부터 2013년까지 국내 1차 표준 삼제 요법의 제균율을 분석한 메타 연구에서 1998년에 74.6% (ITT 분석), 82% (PP 분석)이던 것이, 점차적으로 통계학적으로 유의하게 감소하여 2013년에 66.4% (ITT 분석), 76.4% (PP 분석)까지 제균율이 떨어졌다.²⁸ Maastricht consensus 가이드라인에서는 ITT 제균율이 80% 이상, PP 제균율이 90% 이상일 때 효과적인 치료 약제로써 인정하고 있어서,²⁹ 현재의 표준 삼제 요법을 대체할 수 있는 약제에 대한 필요성은 점차 증가하고 있다.

항생제 내성 다음으로 제균 치료에 영향을 미치는 요인으로 치료 순응도의 저하, 위강 내 높은 산성도, 위강 내에서 *H. pylori*의 밀도 차이, p450 CYP2C19의 다형성증(polymorphism), 흡연 등이 있을 수 있다. 항생제는 적절한 기간 및 용량의 사용이 최대한의 치료 효과와 연관이 되어 있기 때문에, 복용 순응도 저하는 제균 실패로 이어질 수 있다. 한 메타분석에 따르면 표준 삼제 요법의 약물 순응도는 94-96.8%로 매우 높은 편이었으며,^{30,31} 순응도가 80% 미만으로 떨어진 경우 제균 실패의 가능성이 높아지고, 그에 따른 항생제 내성 발생도 높아지는 것으로 알려져 있다.³² 국내 8,018명을 대상으로 표준 삼제 요법의 약제 부작용에 대한 비교 분석에서 부작용의 빈도는 24%로 보고되었으며, 가장 흔한 부작용은 입맛 변화였고, 다음으로 무른변 또는 설사, 복부 불편감, 오심의 순으로 조사되었다. 이러한 부작용들로 인해 치료를 중단한 경우는 단지 1.8%에 지나지 않아, 대부분의 환자들은 부작용에 잘 견디는 것으로 나타났다.²⁸

그 외 위내 산도 조절은 제균 치료에 있어서 중요한 요소 중 하나인데, 위산이 충분히 억제되지 않으면 clarithromycin이나 amoxicillin 같은 항생제가 불안정해져 그 효과가 감소되기 때문이다. 흡연자는 비흡연자에 비해 7일간의 표준 삼제 요법 치료에 실패할 가능성이 높는데(odds ratio 1.95 [95% 신뢰구간 1.55-2.45]), 이는 흡연으로 인한 위 혈류와 점액 분비의 감소, 위산 분비의 증가, PPI 대사에 관련된 특정 cytochrome P450 isoenzyme의 대사 활성도 변화 등으로 설명할 수 있다.³³

표준 삼제 요법은 약제 순응도가 좋고, 부작용이 경하지만 가장 큰 문제인 항생제 내성으로 인해 제균율이 감소하는 추세이기 때문에, 1차 치료 약제로써 이를 대체할 수 있는 치료법에 대한 관심이 높다. Bismuth 포함 사제 요법 및 bismuth를 포함하지 않는 사제 요법(순차 요법[sequential], 동시 요법[concomitant], hybrid 요법) 등이 그 대안으로 제시되고 있으며, 이들은 1차 치료 약제로써 어느 정도 성공률을 보이고 있다.^{31,34} 순차 요법의 이론적 근거는 상대적으로 내성이 적은 amoxicillin으로 위내의 *H. pylori* 밀도를 낮춘 후에 clarithromycin 및 metronidazole을 투약함으로써 제균 효과를 증대시킨다는 것이다. 동시 요법은 순차 요법에 사용된 약제를 동시에 투약함으로써, 복용 순응도를 향상시키는 데 주안점을 두었는데, 두 치료법의 제균율을 비교한 연구에서 그 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.³⁵⁻³⁷ 그러나 metronidazole에 내성이 있는 경우 순차 요법의 치료 효과가 떨어지며,³⁸⁻⁴⁰ 국내에서의 metronidazole 내성이 증가하는 경향을 고려하면 이러한 순차 요법은 치료 약제로써의 효과가 기대보다 떨어질 수 있음을 예측할 수 있다.

2011년 처음 소개된 hybrid 요법은 순차 요법과 동시 요법을 혼합한 형태로 metronidazole에 대한 내성이 31%인 지역에서도 초치료 성공률이 10일 처방에 95.0%, 12일 처방에 95.1%, 14일 복용 시 93.4%에 이른다.⁴¹ 순차 요법과 hybrid 요법을 직접적으로 비교한 연구를 살펴보면, clarithromycin과 metronidazole의 내성이 높은 이란에서 시행한 경우 hybrid 치료법이 순차 요법보다 치료 성적이 우수하였으나,⁴² 내성의 비율이 낮은 것으로 알려진 나머지 지역에서는 순차 요법과 비슷한 치료율을 보였다.^{12,43-45} 이러한 여러 연구에서 각 약제에 대한 순응도 및 부작용의 빈도는 비슷하였다. Hybrid 요법과 동시 요법과의 비교 연구에서 제균율에 있어서 유의한 차이점은 없었으며, 순응도나 부작용 측면에서도 두 치료법에서 차이점이 없었다.^{43,44,46}

여러 연구에서 hybrid 요법은 순차 요법이나 동시 요법과 비슷한 제균 성공률을 보이면서, 표준 삼제 요법보다는 제균 성공률이 높아, 새로운 1차 치료 약제의 대안으로 생각해볼 수 있다. 그러나 순차 요법이나 동시 요법과 마찬가지로, hy-

brid 요법의 문제점은 1차 제균 치료에 실패한 경우 2차 치료 약제 선정에 있어 어려움이 따른다는 것이다. 항생제 내성이 문제가 되는 현재 상황에서 여러 항생제로 이루어진 hybrid 요법에 실패 시 2차 약제의 선정에 난항이 예상된다. 표준 삼제 요법 이외의 약제로 1차 치료에 실패 시, 2차 약제 선정에 있어 표준적인 가이드라인은 아직까지 없다. 1차 표준 삼제 요법에 실패한 경우 2차 약제로써 국내외 지침에서는 bismuth 포함 사제 요법을 사용하도록 제안하고 있으나, 여러 연구들을 비교 분석한 결과 그 제균율이 76% 정도에 지나지 않는다.⁴⁷ 또한 복약이 번거로울 뿐만 아니라, 부작용이 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.^{47,48} 그리고 이러한 bismuth 포함 사제 요법은 순차 요법이나 동시 요법 및 hybrid 요법의 치료 실패에 있어서 2차 치료 약제로써 적합하지 않을 수 있다. 왜냐하면 이미 1차 치료로써 metronidazole에 노출이 되었기 때문에, metronidazole에 대한 내성으로 인해 치료 실패로 이어질 수 있음을 짐작해볼 수 있다. 국내 연구에서 1차 치료 후에 다제 내성균 발현이 증가한다는 연구 결과가 있어 이러한 가정을 뒷받침한다.⁴⁹

Moxifloxacin은 2세대 fluoroquinolone으로, 위점막을 통해 빠르게 흡수되며, 생체이용률이 89%에 이르러 체액과 조직에 침투를 잘 하는 것으로 알려져 있다.⁵⁰ 또한 다른 quinolone과 비교 시 부작용이 적고, 다른 약들과의 상호 작용이 적은 것으로 알려져 있어, 여러 감염병 치료에 이용되고 있다.⁵¹ 몇몇 연구에서 moxifloxacin 포함 삼제 요법이 bismuth 포함 사제 요법보다 2차 약제로써의 우월함이 증명되었다.^{15,16,52,53} 저자들이 이전에 시행한 연구에서 14일간의 moxifloxacin 포함 삼제 요법은 1차 약제 종류에 상관없이 2차 약제 치료제로써 전반적인 제균율이 81.4% (ITT 분석) 및 90.4% (PP 분석)의 성적을 보였다.¹⁷ 또한 bismuth 포함 사제 요법과 비교 시 더 우월한 제균 치료 성적을 보였다 (83.8% vs. 72.7%).¹⁵ 10일간의 moxifloxacin 포함 삼제 요법과 14일간의 bismuth 포함 사제 요법의 2차 약제 치료 성적을 비교한 다른 연구에서 두 약제의 제균율에는 차이가 없었으나(82.6% vs. 90.5%, $p=0.321$), moxifloxacin 포함 삼제 요법이 부작용이 좀 더 적었으며(12.2% vs. 39.6%, $p=0.001$), 순응도가 더 좋았던 결과를 보였다(94.2% vs. 83.0%, $p=0.014$).⁵² 다른 보고에서 moxifloxacin 포함 삼제 요법 적용 시 부작용의 빈도는 설사, 구역/구토, 복통, 소화불량, 입맛 변화(taste distortion) 등의 순으로 알려져 있으나, 그 정도는 심하지 않아 대부분 보존적 치료로 호전되었다.⁵⁴ 한 메타분석에서 moxifloxacin 포함 삼제 요법의 제균 성적이 bismuth 포함 사제 요법보다 더 좋았으며(74.9% vs. 61.4%, odds ratio 1.89, $p<0.0001$), 부작용은 더 적었으며(10.1% vs. 27.8%, $p<0.00001$), 그로 인한 약제 복용 중단 정도도 더 적었다(1.4% vs. 8.2%,

$p<0.0001$).⁵³ 이러한 이론적 근거를 바탕으로 moxifloxacin 포함 삼제 요법이 bismuth 포함 사제 요법보다 2차 약제로써 적합하다고 할 수 있겠다.

그러나 fluoroquinolone 또한 여러 감염병에서 사용되기 때문에, 내성률이 점차 증가하는 추세이다. 국내 보고에 따르면 2003-2005년간 *H. pylori*의 fluoroquinolone에 대한 내성이 levofloxacin과 moxifloxacin의 경우 각각 5.7%였다가, 2006-2008년간 27.4%, 27.9%에 이르러 2009-2012년에는 각각 34.6%에 도달하게 되었다.²⁵ 그로 인해 moxifloxacin 포함 삼제 요법 또한 항생제 내성의 증가로 인해 치료 실패의 가능성이 있을 수 있다.

그럼에도 불구하고 여전히 hybrid 치료 실패에 있어서 2차 약제로써의 대안은 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 우선적으로 생각할 수 있다. 약물 치료 실패 시 가능하면 이전에 사용하였던 항생제를 제외한 약제들의 조합으로 치료를 한다는 원칙은 이전 치료 약제들에 대한 내성 발현 가능성을 염두에 둔 것이기 때문에,⁷ hybrid 치료 실패 후 2차 약제로써 moxifloxacin 포함 삼제 요법은 amoxicillin을 제외하고는 처음 노출되는 것으로 적절할 선택이라 할 수 있다. Amoxicillin에 대한 내성은 아직까지 드물기 때문에 이에 대한 우려는 적을 것으로 생각된다.

본 연구에서 moxifloxacin의 제균 성공률은 ITT 분석에서 72.7%, PP 분석에서 80%의 제균율을 보이며, 모든 경우에서 순응도가 좋았고, 부작용은 1명의 무른변을 호소하는 경우 외에 없었으며, 이 또한 보존적 치료로 호전되었다. 이전 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 2차 약제로 사용한 연구들과 마찬가지로 치료 성공률이 좋으며, 순응도가 높고, 부작용은 심하지 않았다.

본원에서 총 16명의 환자들이 2차 제균 치료로 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 투약받았으며, 그중 5명은 연구 제외 기준에 해당하여 분석에 포함되지 않았다. 3명은 과거 *H. pylori* 제균 치료 경험이 있었으며, 나머지 1명은 과거 제균 치료 및 위 절제 수술력 때문에, 마지막 1명은 위 절제술 과거력으로 인해 제외되었다.

과거 제균 치료력으로 분석에서 제외된 3명을 살펴보면, 첫 번째 환자의 경우 hybrid 치료 8년 전에 표준 삼제 요법으로 제균 성공되었다가 재감염된 경우로, hybrid, moxifloxacin 포함 삼제 요법에 제균 실패 후 levofloxacin 500 mg 하루 한 번과 rabeprazole 20 mg, amoxicillin 1 g 하루 두 번으로 구성된 삼제 요법을 3차 약제로 14일간 투약하였다. 이후 추적 내시경을 시행하였고, CLO test 결과 음성으로 나와 제균에 성공한 것으로 판단하였다. 두 번째 환자의 경우, 7년 전 표준 삼제 요법으로 제균 성공하였던 과거력이 있으며, 이후 hybrid, moxifloxacin 포함 삼제 요법으로 치료하였으나 실

패하여, 3차 치료로써 levofloxacin 포함 삼제 요법을 14일간 투약하였다. 이후 6주 뒤 시행한 UBT 검사에서 양성 소견으로, 4차 요법으로 bismuth 포함 사제 요법을 10일간 투약하였다. 그러나 4차 치료까지 시도하였으나 균음전되지 않아 더 이상의 제균 치료를 하지 않고 경과 관찰 중에 있다. 마지막 환자 역시 표준 삼제 요법으로 제균 치료 후 6년이 경과한 시점에서 재감염이 확인되어 2차 치료까지 시행하고, 제균되었음을 확인하였다.

제균 과거력이 있는 세 명 모두 hybrid 치료를 하기 전에 시행한 위내시경 검사에서 위염만 있었으며, 기타 동반 질환이나 음주력, 흡연력은 없었고, 2차 약제로써 moxifloxacin 포함 삼제 요법은 모두 14일간 투약하였다. 과거 표준 삼제 요법으로 제균하였던 환자에서 진행성 위암이 진단되어 위 부분 절제술을 시행하고, 추적 위내시경 검사에서 *H. pylori* 감염을 확인하여 1, 2차 치료를 받은 환자의 경우 2차 치료로써 제균 성공되었고, *H. pylori* 제균 치료 과거력이 없고 조기 위암으로 위 부분 절제술을 받은 다른 환자의 경우 추적 위내시경 검사에서 감염이 확인되어 역시 1, 2차 치료로써 제균되었다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있는데, 첫 번째로 환자 수가 적어 여러 지표들의 통계학적 신뢰도가 다소 떨어진다는 점이다. 또한 moxifloxacin 포함 삼제 요법의 7일과 14일간 제균 치료 효과를 비교할 수 없었다. 그러나 이전 저자들의 연구에서 1차 치료로써 14일간의 hybrid 요법 제균 성적이 85.9% (n=73/85)에 다다라,⁴⁵ 2차 치료 대상자 선정 자체가 쉽지 않았다. 또한 모든 환자들에게 2차 치료 약제로써 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 투약하였기 때문에 다른 치료법과의 비교 분석을 할 수 없었다.

두 번째로 hybrid 치료에 실패한 환자들에게 항생제 내성 검사를 시행하지 않아, hybrid 치료 실패에 있어서 항생제 내성이 미치는 영향에 대해 확인할 수 없었다. 그러나 아직까지 항생제 내성 검사 시행에 대한 명확한 가이드라인은 없으며, 두 번의 치료에도 불구하고 제균이 되지 않을 경우 항생제 내성 검사 결과를 바탕으로 약제 선택을 권고하고 있기 때문에,⁵⁵ 본 연구에서 항생제 내성에 대한 검사는 불필요한 것으로 생각된다.

마지막으로 cytochrome P450의 다형성에 따른 제균 치료 실패가 있을 수 있으나, 본 연구에서는 rabeprazole을 1차 및 2차 제균 치료에 사용하였으므로, 이에 대한 요인은 적을 것으로 생각된다.

몇 가지 제한점에도 불구하고, 저자들의 연구는 표준 삼제 요법의 제균율이 떨어지는 상황에서 초치료의 대안 중 하나로 떠오르고 있는 hybrid 요법의 실패 시, 2차 치료 약제의 대안을 제시하였다는 데 그 의의가 있다고 할 수 있겠다. 즉, 아직

까지 hybrid 요법 실패의 경우 2차 약제 선택에 대한 연구가 이루어지지 않은 상황에서 저자들의 연구는 2차 약제 선정에 있어 새로운 가능성을 제시하였다고 볼 수 있다.

전반적으로 항생제 내성이 증가하는 추세에서 hybrid 요법을 이용한 제균 치료 또한 항생제 내성으로 인해 치료 실패율이 증가할 수 있다. 그런 경우 moxifloxacin 포함 삼제 요법은 2차 치료 약제로써 효과가 있을 것으로 기대된다. 향후 좀 더 많은 연구를 통해 이에 대해 입증하는 과정이 필요하겠다.

요 약

목적: 전 세계적으로 표준 삼제 요법의 *H. pylori* 제균율이 떨어지고 있어 새로운 약제에 대한 필요성이 대두되고 있으며, hybrid 요법은 그 새로운 대안 중 하나로 주목받고 있다. 그러나 이러한 hybrid 요법에 실패 시 적절한 2차 약제에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다. Moxifloxacin 포함 삼제 요법은 여러 연구를 통해 2차 치료 약제로써 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 본 연구는 새롭게 각광받고 있는 hybrid 요법 치료 실패 시, 2차 치료로써 moxifloxacin 포함 삼제 요법의 제균 치료 효과를 알아보기 위해 진행하였다.

대상 및 방법: 2013년 1월부터 2016년 3월까지 분당서울대학교병원에서 *H. pylori* 감염자 중 초치료로써 hybrid에 제균 실패하고, 2차 치료로써 moxifloxacin 포함 삼제 요법을 시행한 환자 11명을 대상으로 후향적 의무기록을 통해 연령, 성별, 흡연 여부, 음주 성향, 동반 질환, 제균 성공률, 약제의 순응도 및 부작용을 알아보도록 하였다.

결과: 총 11명의 환자에서 moxifloxacin 포함 삼제 요법의 제균율은 ITT 분석에서 72.73% (8/11), PP 분석에서 80% (8/10)의 제균율을 보였다. 모든 환자들의 순응도는 100%였으며, 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

결론: Moxifloxacin 포함 삼제 요법은 hybrid 요법에 실패한 환자에게 있어서 2차 약제로써 효과가 있을 것으로 기대할 수 있다. 앞으로 좀 더 큰 규모의 연구를 통해 이에 대한 검증이 필요하겠다.

색인단어: 헬리코박터 파일로리; 제균치료; 하이브리드; 목시플록사신

REFERENCES

1. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
2. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:969-975.
3. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylo-

- ri in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.
4. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
 5. Lee JY, Kim N. Future trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:158-170.
 6. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-141.
 7. 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.
 8. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:321-331.
 9. 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.
 10. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:783-785.
 11. Kim SE, Park MI, Park SJ, et al. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med* 2015;30:801-807.
 12. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter* 2011;16:139-145.
 13. Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:12954-12962.
 14. Bago P, Vcev A, Tomic M, Rozankovic M, Marusić M, Bago J. High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:372-378.
 15. Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:46-51.
 16. Bago J, Pevec B, Tomić M, Marusić M, Bakula V, Bago P. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:47-52.
 17. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, et al. Efficacy of 14-d vs 7-d moxifloxacin-based triple regimens for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015;21:5568-5574.
 18. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci* 2014;59:1235-1243.
 19. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17:3971-3975.
 20. Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1023-1029.
 21. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1970-1975.
 22. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:504-509.
 23. Nishizawa T, Suzuki H, Suzuki M, Takahashi M, Hibi T. Proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin versus proton pump inhibitor-amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2012;51:114-116.
 24. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:59-70.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: is it time to change? *J Korean Med Sci* 2014;29:704-713.
 29. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
 30. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-931.
 31. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
 32. Vakil N, Vaira D. Treatment for *H. pylori* infection: new challenges with antimicrobial resistance. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:383-388.
 33. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006;119:217-224.
 34. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
 35. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244-249.
 36. Huang YK, Wu MC, Wang SS, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis* 2012;13:232-238.

37. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:36-41.e1.
38. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-186.e3; Discussion e12-e13.
39. Hsu PI, Wu DC, Chen WC, et al. Randomized controlled trial comparing 7-day triple, 10-day sequential, and 7-day concomitant therapies for Helicobacter pylori infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5936-5942.
40. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205-213.
41. Wu JY, Hsu PI, Wu DC, Graham DY, Wang WM. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent Helicobacter pylori eradication rate. *Helicobacter* 2014;19:207-213.
42. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013;18:129-134.
43. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for H. pylori eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:647-650.
44. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 5):748-752.
45. Oh DH, Lee DH, Kang KK, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for Helicobacter pylori infection compared with sequential therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1171-1176.
46. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.e1.
47. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690-700.
48. 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.
49. 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.
50. Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64:2347-2377.
51. Edlund C, Beyer G, Hiemer-Bau M, Ziege S, Lode H, Nord CE. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2000;32:81-85.
52. Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. Second-line treatment for Helicobacter pylori infection: 10-day moxifloxacin-based triple therapy versus 2-week quadruple therapy. *Helicobacter* 2007;12:623-628.
53. Wu C, Chen X, Liu J, Li MY, Zhang ZQ, Wang ZQ. Moxifloxacin-containing triple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for second-line treatment of Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2011;16:131-138.
54. Kang KK, Lee DH, Oh DH, et al. Helicobacter pylori eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastroenterol* 2014;20:6932-6938.
55. 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.