

ORIGINAL ARTICLE

연속요법의 *Helicobacter pylori* 제균율 - 3차 기관에서의 8년간의 전향적 연구

윤기철^{1,2}, 김나영^{1,3}

분당서울대학교병원 내과¹, 원광대학교 의과대학 산본병원 내과², 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소³

Eradication Rates of 10-day Sequential Therapy for *Helicobacter pylori*: Results of an 8-year Prospective Study Conducted at a Tertiary Korean Hospital

Kichul Yoon^{1,2} and Nayoung Kim^{1,3}

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital¹, Seongnam; Department of Internal Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital², Gunpo; Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Korea

Background/Aims: The *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication rate of standard triple therapy is unsatisfactory in Korea, and sequential therapy (SQT) has been suggested to be a practical first-line alternative regimen. The aim of this prospective study was to document changes in annual eradication rates of SQT.

Methods: A total of 983 *H. pylori*-positive subjects were enrolled from 2010 to 2018 and their data were subjected to intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analysis. All subjects received 10-day sequential therapy consisting of 40 mg esomeprazole and 1 g amoxicillin b.i.d for 5 days followed by 40 mg esomeprazole b.i.d, 500 mg clarithromycin b.i.d and 500 mg metronidazole t.i.d for 5 days. The ¹³C-urea breath test, rapid urease test (CLO test[®]), and histology were used to confirm eradication. Compliance and side effects were also investigated.

Results: ITT and PP eradication rates of SQT were 69.9% (687 of 983) and 87.1% (657 of 754), respectively. The annual eradication rate of ITT remained consistent over the 8-year study period (p for trend=0.167), whereas PP analysis showed the eradication rate increased (p for trend=0.042). The overall adverse event rate for SQT was 41.7% (410 subjects).

Conclusions: Despite high antibiotic resistance rates in Korea, the eradication rate of SQT did not decrease over the 8-year study period. (Korean J Gastroenterol 2019;73:99-104)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Sequential therapy; Intention to treat analysis; Per-protocol analysis

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 그람음성 막대균으로서 위점막에 만성 염증을 일으키며, 소화성 궤양이나 위암, 위

변연부 B세포 림프종 등을 유발하는 인자로 알려져 있다.¹ *H. pylori*의 제균 치료는 소화성 궤양의 재발을 방지하며 조기위암의 내시경적 치료 후 재발을 억제하는 것으로 보고되어 있으며, 또한 위 변연부 B림프종의 관해를 유도한다.²⁻⁴ 여러 연

Received February 1, 2019. Revised February 5, 2019. Accepted February 7, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김나영, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Nayoung Kim, 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: nayoungkim49@empas.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9397-0406>

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).

Conflicts of interest: None.

구에 따르면 *H. pylori*의 제균 치료는 전암성 병변인 위축성 위염은 물론, 일부 장상피화생에서도 가역적인 호전을 유도할 수 있다는 보고가 있어 최근 *H. pylori*의 제균 치료의 적응증은 전 세계적으로 확대되고 있는 추세이다.⁵ 국내의 가이드라인은 현재까지 양성자펌프억제제를 포함한 표준 3제요법을 1차 치료로 제시하고 있으나⁶ 항생제 내성의 증가로 인하여 표준 3제요법의 제균 성공률은 감소하고 있는 추세이다.⁷ 이에 1차 치료의 대안으로 연속치료(sequential therapy)와 동시치료(concomitant) 등이 제시되고 있다.^{8,9} 연속치료는 최초 5일간 양성자펌프억제제와 amoxicillin을 투약하고 이후 5일간 clarithromycin과 metronidazole 또는 tinidazole을 투약하는 방식으로, 본 연구에서는 3차 단일 의료기관에 2010년부터 2018년까지 8년간 내원한 환자들을 대상으로 하여 1차 치료로서의 연속치료의 제균 성공률과 순응도 및 부작용을 전향적으로 분석하여 그 효용성을 연구하고 그 추세를 연도별로 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 4월에서 2018년 7월까지 분당서울대학교병원에서 헬리코박터 양성 진단을 받은 환자 중 연속요법을 통한 제균 치료에 동의한 환자를 치료의도자 분석 대상으로 하여 시행하였으며, 1차 치료 환자를 대상으로 하였다. 제외 대상은 1) 18세 미만, 2) 최근 4주 내에 제균에 영향을 미칠 수 있는 항생제 등의 약제 복용력, 3) 심각한 전신 질환, 4) 연구에 포함된 약제에 대한 알레르기력이나 금기증, 5) 임신이나 수유 중, 6) 기타 임상 시험 결과에 영향을 미칠 수 있는 경우 등이었다. 본 임상 시험 계획은 분당서울대학교병원 임상 시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1902-524-102).

2. 헬리코박터 검사

헬리코박터 검사는 요소호기 검사(¹³C-urea breath test, UBTkit; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan), 조직병리 검사(modified Giemsa test), 요소분해 검사(CLO test®, Delta West, Bentley, Australia) 등이 사용되었다. 위 내시경 시행 시 조직병리 검사를 위하여 각각 위전정부와 위체부의 대만 및 소만 점막에서 총 네 개의 조직을 채취하여 포르말린에 고정하고 modified Giemsa 염색을 통하여 확인하였다. 점막요소분해 검사는 위대만 및 소만에서 각각 조직을 채취하여 검사하였다.

요소호기 검사의 경우 환자들은 검사 4시간 전부터 금식하였으며 기저 호기농도를 측정하고, 이후 물에 용해된 ¹³C-urea 파우더를 경구 섭취하고 나서 20분 후 다시 호기농도를 측정

하였다. 요소호기 검사의 구체적인 방법은 기존 문헌에 제시된 바에 따랐다.⁷ 요소호기 검사 시행 전 항생제는 4주간, 양성자분비억제제는 적어도 2주 이상 중단하였다.

3. 연속요법

10일 연속요법은 최초 5일간 esomeprazole 40 mg b.i.d, amoxicillin 1 g b.i.d 투약 후 esomeprazole 40 mg b.i.d, clarithromycin 500 mg b.i.d, metronidazole 500 mg t.i.d를 5일간 추가 투약하였다. 환자들의 복용 순응도를 높이기 위하여 외래에서 복용 과정을 그림으로 상세히 설명하고 안내문을 교부하였으며, 약국 약사에게도 약 처방전에 준하여 약을 준비하면서 도움이 되도록 환자에게 제공한 그림과 동일한 투약법을 제공하였다. 제균 여부의 판정을 위한 헬리코박터 검사는 제균 약제 복용 완료 후 4주 후에 시행하였다.

4. 부작용 및 순응도

약제 복용 후 외래에서 설문지를 통하여 부작용의 발생 여부를 확인하였다. 설문지의 항목은 더부룩함, 속쓰림, 식욕부진, 입맛 변화(쓴맛), 오심, 구토, 복통, 두통, 소화불량, 설사, 변비, 역류 등이었으며 기타 환자가 보고하는 부작용을 기록하였다. 부작용의 정도는 경미, 경도(일상생활이 약간 불편함), 중등도(일상생활에 심한 장애), 중증(약제를 중단해야 할 정도) 등으로 나누어 기록하였다.

약제 순응도는 10일간 빠짐없이 처방대로 복용한 경우를 완전 순응으로 하였고, 7일에서 9일간 복용한 경우와 7일 미만으로 복용한 경우를 나누어 기록하였다. 약제를 10일간 모두 복용하고 제균 여부 확인을 위한 헬리코박터 검사까지 완료한 경우를 복용순응자(per protocol) 분석 대상으로 하였다.

5. 통계 분석

유효성 평가 변수는 제균율로서 치료의도자 분석과 복용순응자 분석을 통하여 시행하였다. 연속형 변수는 평균±표준편차를 제시하였고 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 제시하였다. 연도에 따른 제균율의 변화 양상은 선형 대 선형결합(Linear-by-Linear Association test)을 사용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 p-value 0.05 미만으로 정의하였다. 통계 처리는 IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 인구학적 특성

총 983명의 환자가 치료의도자 분석 대상이었으며 그중 186명은 약물 순응도나 제균 여부 확인을 위한 추적이 되지

않았고, 43명은 약물을 10일 미만으로 복용하였다. 754명의 환자가 투약 계획에 맞춰 투약받았으며 연구 계획대로 추적 검사까지 마쳐 이들을 복용순응자 분석 대상으로 분류하였다(Fig. 1). 치료의도자 분석 대상 환자의 평균 연령은 57.2세(범위, 19-88)였으며 남성의 비율은 48.8%였다. 제균 치료시의 진단은 위염 615명(62.6%), 소화성 궤양 125명(12.7%), 위 이형성이나 위암 173명(17.6%), 기능성 소화불량 27명(2.7%) 등이었다(Table 1).

2. 연도별 헬리코박터 제균율

2010년부터 2018년까지 등록된 치료의도자 분석 대상 환자 983명 중 687명(69.9%)이 제균에 성공하였으며, 754명의 복용순응자 중에서는 657명(87.1%)이 제균에 성공하였다. 복용순응자 754명에 대한 제균 여부 확인을 위한 검사로는 639명(84.7%)에서 요소호기 검사, 12명(1.6%)에서 요소분해 검사, 50명(6.6%)에서 조직학적 검사, 53명(7.0%)에서는 요소분해 검사와 조직 검사가 병행하여 시행되었다.

치료의도자 분석 대상 환자의 제균율은 연도별로 61.0-81.8%의 분포를 보였으며, 복용순응자 분석에서는 69.2%-92.4%의 분포를 나타내었다(Fig. 2). 치료의도자 분석에서는 2010년부터 2018년까지의 제균율이 연도에 따라 통계적으로 유의한 변화 양상을 보이지 않았다(p for trend=0.167). 복용순응자 분석의 경우, 2010년부터 2013년까지는 제균율이 상승하는 경향을 보였으며, 2014년에서 2018년까지도 80% 이상의 제균율이 지속적으로 확인되었다. 또한 2010년부터 2018년까지의 연도별 제균율 분석에서 복용순응자 제균율은 연도에 따라 통계적으로 증가하는 경향을 보였다(p for trend=0.042).

3. 부작용 및 순응도

치료의도자 분석 대상 환자 983명 중에서 제균 여부의 추적 가능성이 있었던 797명의 환자 중 43명이 10일 미만으로 약물을 복용하였으며(Fig. 1), 그중 30명은 7일 내지 9일간 복용

Table 1. Baseline Characteristics

	ITT	PP
Number	983	754
Age (years)	57.2±11.8	57.8±11.5
Gender		
Male	480 (48.8)	371 (49.2)
Female	503 (51.2)	383 (50.8)
Diagnosis		
Gastritis	615 (62.6)	464 (61.5)
Peptic ulcer	125 (12.7)	97 (12.9)
Gastric dysplasia or cancer	173 (17.6)	133 (17.6)
Functional dyspepsia	27 (2.7)	25 (3.3)
MALT lymphoma	6 (0.6)	3 (4)
Submucosal tumor	20 (2.0)	16 (2.1)
Normal (asymptomatic check-up)	17 (1.7)	16 (2.1)
Underlying disease		
Hypertension	177 (18.0)	138 (18.3)
Diabetes mellitus	87 (8.9)	70 (9.3)
Chronic kidney disease	14 (1.4)	12 (1.6)
Chronic liver disease	6 (0.6)	6 (0.8)
Alcohol consumer	247 (25.1)	174 (23.1)
Current smoker	113 (11.5)	72 (9.5)

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

ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; MALT lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

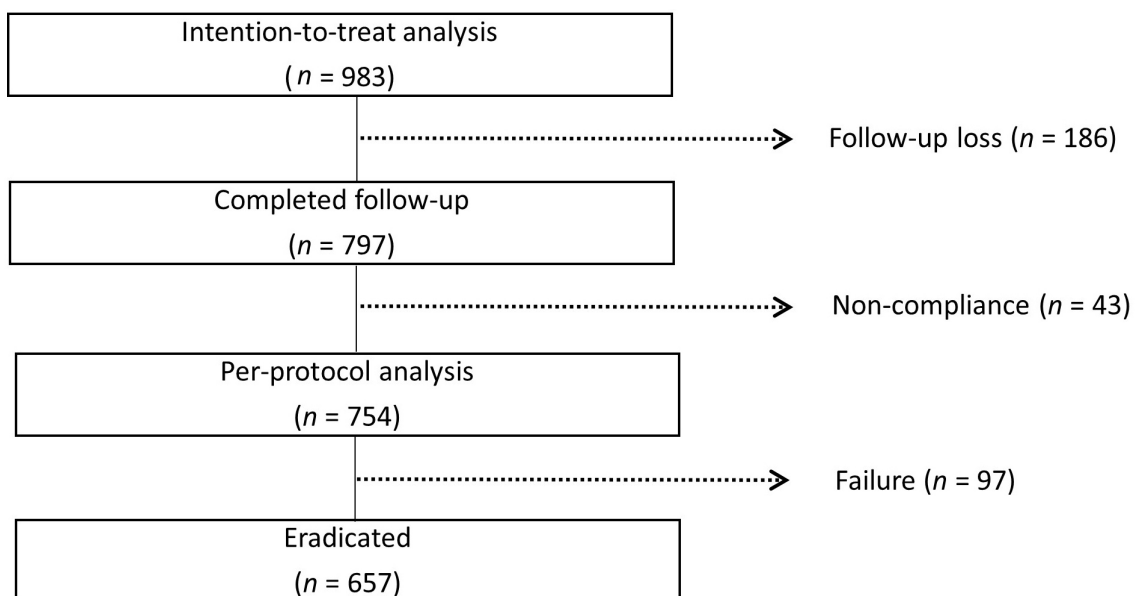


Fig. 1. Schematic of the analysis.

하였고 13명은 7일 미만으로 복용하였다고 보고하였다. 보고된 부작용으로는 주로 위장관계 부작용이 대부분이었으며 가장 흔한 부작용은 오심으로, 치료의도자 분석 대상의 12.3%인 121명이 보고하였다. 이어서 주로 쓴맛을 호소한 입맛 변화(89명, 9.0%), 속쓰림(80명, 8.1%), 설사(69명, 7.0%), 식욕 부진(47명, 4.8%), 구토(46명, 4.7%), 소화불량(42명, 4.3%), 복부 팽만감(38명, 3.8%) 등의 위장관계 부작용이 보고되었다

(Table 2). 비교적 다수에서 보고된 비위장관계 부작용으로는 두통(25명, 2.5%)이 있었으며, 기타 증상으로는 각각 10명 이내의 환자에서 피부 증상, 무력감, 어지럼증, 수면장애 등이 보고되었다.

약제를 중단해야 할 정도의 심한 부작용으로 가장 많이 보고된 것은 구토로서, 4명의 환자가 해당 증상으로 복용을 중단하였다. 이외에 약제를 중단하게 된 부작용으로 속쓰림, 복

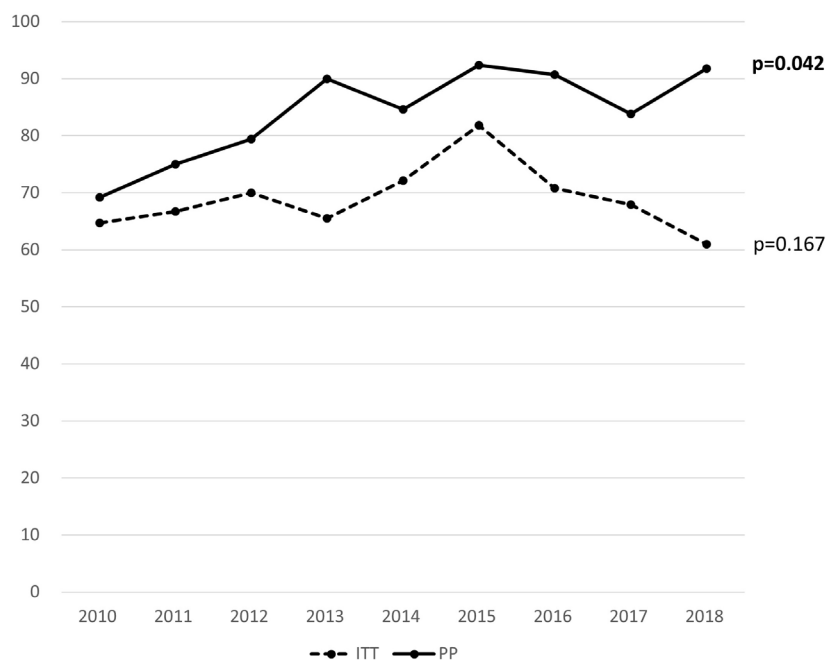


Fig. 2. Intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analysis of annual *Helicobacter pylori* eradication rate following 10-day sequential therapy. ITT eradication rates remained constant over the study period (p for trend=0.167), whereas PP eradication rates showed a significant increasing trend (p for trend=0.042).

Table 2. Adverse Events

Symptom	Severity				Total
	Minimal	Mild	Moderate	Severe	
Bloating	17 (1.7)	14 (1.4)	7 (0.7)	0	38 (3.8)
Epigastric soreness	24 (2.4)	37 (3.8)	16 (1.6)	3 (0.3)	80 (8.1)
Anorexia	15 (1.5)	24 (2.4)	8 (0.8)	0	47 (4.8)
Taste distortions	20 (2.0)	44 (4.5)	24 (2.4)	1 (0.1)	89 (9.0)
Nausea	46 (4.7)	46 (4.7)	28 (2.8)	1 (0.1)	121 (12.3)
Vomiting	5 (0.6)	12 (1.2)	25 (2.5)	4 (0.4)	46 (4.7)
Abdominal pain	6 (0.6)	9 (0.9)	4 (0.4)	2 (0.2)	21 (2.1)
Headache	7 (0.7)	9 (0.9)	9 (0.9)	0	25 (2.5)
Dyspepsia	19 (1.9)	17 (1.7)	6 (0.6)	0	42 (4.3)
Diarrhea	29 (3.0)	30 (3.1)	9 (0.9)	1 (0.1)	69 (7.0)
Constipation	4 (0.4)	5 (0.5)	0 (0)	0 (0)	9 (0.9)
Acid reflux	2 (0.2)	10 (1.0)	3 (0.3)	0 (0)	15 (1.5)
Other symptoms ^a	32 (3.3)	38 (3.9)	31 (3.1)	4 (0.4)	105 (10.9)

Values are presented as n (%).

^aOther symptoms include skin problems, malaise or sedation, dry mouth, dizziness, sleep disturbance, etc., percentage was calculated based on the intention-to-treat population.

통, 오심, 입맛변화, 설사, 무력감 등이 보고되었다. 모두 16명(1.6%)의 환자가 약제를 중단해야 할 정도의 부작용을 보고하였다. 치료의도자 분석 대상 환자 중에서 한 가지의 부작용이라도 보고한 개인은 410명(41.7%)이었으며, 그중 404명은 제균 약제 중단 후에 증상이 완화되었다고 보고하였고, 6명은 제균 약제 중단 후에도 증상이 지속되어 추가적인 약물 치료를 요하였다.

고 찰

H. pylori 제균 치료는 소화성 궤양의 재발 방지, 조기위암의 내시경적 치료 후 재발 억제 및 위 변연부 B림프종의 관해 유도 등에 있어 그 효과가 밝혀져 있으며, 현재 여러 국외 가이드라인에서는 위축성 위염과 장상피화생 환자에게도 *H. pylori* 제균 치료를 권장하고 있다.^{1,5} 그러나 현재 국내에서 1차 치료로 권고되고 있는 양성자펌프억제제 기반 3제요법의 성공률은 내성률의 증가 등으로 인하여 감소하고 있는 추세이다.⁷ *H. pylori* 치료 약제에 대한 2000년대 이후의 국내 내성률을 보면 clarithromycin 내성률은 지역에 따라 20% 내지 30% 이상까지도 보고되고 있고, metronidazole 내성률은 40% 정도로 보고되고 있어 국내의 항생제 내성률은 상당히 높은 수준을 보인다.^{10,11} 따라서 제균 치료에 앞서 헬리코박터의 배양 후 항생제 감수성 검사를 시행하는 것이 바람직하나, 헬리코박터의 배양률은 대체로 60-70% 정도로 보고되고 있으며 1차 치료에서 모든 환자에 배양을 시행하는 것은 불가능하고 비용-효과적인 측면에 논란이 있어 임상에서 대부분의 환자에게 우선적으로 적용 가능한 1차 치료 약제를 선정하는 것은 의미가 있다.¹² 이러한 실정에서 기존 표준 3제요법의 대안으로 연속요법이나 순차치료 등이 제시되고 있다.

연속요법의 이론적 근거는 양성자펌프억제제와 함께 초기 5일간 투여된 amoxicillin이 bacterial load를 감소시키고 또한 amoxicillin이 균의 세포벽을 약화시켜 clarithromycin에 대한 내성 기전인 efflux channel 형성을 방지할 수 있어 후기에 투여될 clarithromycin 및 metronidazole의 효과를 증진시킬 수 있다는 데에 기인한다.¹³ 연속요법은 유럽에서 표준 3제요법보다 우월하다는 보고가 있었으며^{14,15} 아시아지역을 대상으로 한 메타분석에서도 유사한 결과가 보고되었던 바 있다.¹⁶ 또한 국내에서 시행된 다기관 무작위 배정 연구에서 일차 치료에 있어 연속요법이 4제요법에 비하여 높은 제균율을 보인 것으로 보고된 바 있다.¹⁷ 국내에서는 2010년부터 2012년까지 3,700명의 환자를 대상으로 분석되었던 1차 치료 제균율에서는 표준 3제요법의 경우 73%, 연속요법은 100%, 동시요법은 90.3%로 각각 보고되기도 하였으나 대부분의 환자가 표준 3제요법을 시행받았으며 연속요법을 시행받은 환자수는

14명으로 직접적인 비교에는 제한이 있었다.¹⁸

본 연구는 2010년 4월부터 2018년 7월까지 비교적 장기간에 걸쳐 전향적으로 설문지를 작성한 후 처방하였고 약제 복용 후에도 순응도 및 부작용을 설문지를 통하여 분석한 연구로서, 표준 3제요법의 대안으로서 연속요법의 가능성을 제시하고자 하였다. 8년에 걸쳐 총 983명의 환자를 치료의도자 분석 대상으로 하였다. 그중 186명은 추적 손실되었으며, 제균 여부를 확인할 수 있었던 797명의 환자 중 43명은 10일간의 약제 복용을 모두 마치지 못하였다고 보고하였다.

본 연구에서 도출된 복용순응자 분석의 성공률 87.1%는 2013년에 682명을 대상으로 보고된 한국 메타분석 결과인 86.4%와 유사하며,¹⁹ 본 연구의 2014년 이후 복용순응자 대상 성공률은 최저 83.8%에서 최고 92.4%에 달하여 높은 항생제 내성률에도 불구하고 최근 수년간 연속요법의 성공률이 감소하지 않았음을 제시한 점은 본 연구의 중요성을 보여주었다고 생각된다. 연속요법의 경우 초기 5일과 후기 5일간의 약제가 서로 달라 약제 투약이 상대적으로 복잡하여 순응도가 떨어질 수 있다는 점과 상대적으로 부작용 발현 빈도가 높다는 점이 단점으로 지적되어 왔다.¹⁷ 본 연구에서는 약제 투여의 복잡성을 극복하고 순응도를 높이기 위하여 환자들에게는 물론 약사에게도 정확한 복용법을 그림으로 충분히 설명하고 투약 기간 동안 그림을 참고하여 정확히 복용하도록 하였다. 또한 다양한 부작용 발생을 자세히 설명하면서 끝까지 복용하는 것이 제균에 매우 중요함을 강조함으로써 순응도를 높여 제균율을 높이려는 노력을 하였다.

본 연구에서 치료의도자 분석에 있어 성공률은 69.9%로서, 복용순응자 분석의 성공률 87.1%에 비하여 차이를 보였다. 추적 손실의 이유를 확인하기는 어려우나 약제 투약의 복잡성 또는 부작용 등이 원인이 되었을 가능성도 있으며, 처방전을 가져갈 때 반드시 제균해야 하는 환자와 상대적 적응증의 경우를 구분하여, 후자의 경우는 부작용 등을 고려하여 복용 여부를 환자가 결정할 수 있도록 하였기 때문에 아마도 처방전으로 약을 구입하지 않은 경우도 있을 것으로 추정된다. 보고로 확인할 수 있었던 부작용의 경우, 한 가지의 부작용이라도 있다고 한 환자가 410명으로 치료의도자 전체의 41.7%였고 이는 이전에 본 기관에서 시행된 무작위 배정 전향적 연구에서 보고되었던 부작용 발생비율 47.7%와 유사하다.¹⁷ 본 연구에서 부작용으로 인하여 약제를 중단해야만 하였던 경우는 16명(1.6%)이 있었으며 전체적인 부작용 빈도에 비해서는 높지 않았다.

본 연구의 제한점은 단일 기관에서 시행한 연구로서 환자군의 제한이 있을 수 있다는 점과 지역적인 특성이 영향을 주었을 가능성을 들 수 있다. 국가적인 1차 치료의 대안으로서 연속요법의 가능성을 좀 더 명확히 확인하기 위해서는 여러 지역의

환자군을 포함하는 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다. 결론적으로 본 연구는 연속요법의 연도별 제균율을 확인하기 위하여 설계되고 수행된 비교적 대규모의 장기간 전향적 연구로서 특히 복용순응자 분석에서 비교적 높은 제균율을 보였으며, 8년간 제균율이 하락하지 않았음을 보고하고자 한다.

요 약

목적: 한국에서 표준 3제요법에 의한 *H. pylori*의 제균율은 낮은 실정이다. 일차 제균 치료로서의 연속요법(sequential therapy)은 현실적인 대안으로 제시되어 왔다. 본 전향적 연구에서는 연속요법의 연도별 제균율 변화 양상을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법: 2010년부터 2018년까지 983명의 환자가 치료 의도자 분석(intention to treat) 및 복용순응자 분석 대상이 되었다. 10일 연속요법은 최초 5일간 esomeprazole 40 mg b.i.d, amoxicillin 1 g b.i.d 투약 후 esomeprazole 40 mg b.i.d, clarithromycin 500 mg b.i.d, metronidazole 500 mg t.i.d를 5일간 추가 투약하였다. 추적 시 요소호기 검사, 요소 분해 검사, 또는 조직학적 검사로 제균 여부를 확인하였으며 약물 순응도와 부작용 발생 여부 또한 조사하였다.

결과: 치료의도자 분석과 복용순응자 분석의 제균율은 각각 69.9% (687명/983명) 및 87.1% (657명/754명)였다. 2010년부터 2018년까지 각 연도별 치료의도자 제균율은 시간에 따른 유의한 변화 양상 없이 유사하게 유지되었으며(p for trend=0.167), 복용순응자 제균율은 증가하는 경향을 보였다(p for trend=0.042). 약물 부작용은 41.7% (410명)의 환자에서 보고되었다.

결론: 한국에서의 높은 항생제 내성률에도 불구하고 연속요법의 제균율은 8년간 감소하지 않고 유지되었다.

색인단어: 헬리코박터 파일로리; 연속요법; 치료의도자 분석; 복용순응자 분석

REFERENCES

- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
- Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. Ann Intern Med 1992;116:705-708.
- Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT lymphoma study group. Lancet 1995;345:1591-1594.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.
- Yoon K, Kim N. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia by eradication of *Helicobacter pylori*. Korean J Gastroenterol 2018;72:104-115.
- Kim N, Kim J, Choe Y, et al. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lee JY, Kim N. Future trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2014;63:158-170.
- Sung J, Kim N, Park YH, et al. Rifabutin-based fourth and fifth-line rescue therapy in patients with for *Helicobacter pylori* eradication failure. Korean J Gastroenterol 2017;69:109-118.
- Mahachai V, Sirimontaporn N, Tumwasorn S, Thong-Ngam D, Vilaichone RK. Sequential therapy in clarithromycin-sensitive and -resistant *Helicobacter pylori* based on polymerase chain reaction molecular test. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:825-828.
- Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. Can J Gastroenterol 2006;20:113-117.
- 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.
- Yoon H, Lee DH, Kim N, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1801-1809.
- Lee JY, Kim N, Park KS, et al. Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first-line eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective, multi-center, randomized clinical trial. BMC Gastroenterol 2016;16:79.
- Kim BJ, Kim HS, Song HJ, et al. Online registry for nationwide database of current trend of *Helicobacter pylori* eradication in Korea: interim analysis. J Korean Med Sci 2016;31:1246-1253.
- Chung JW, Ha M, Yun SC, et al. Meta-analysis: sequential therapy is superior to conventional therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2013;62:267-271.