

## *Helicobacter pylori* 일차 삼제 제균요법의 연도별 제균율 분석: 단일 기관의 최근 8년 성적

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소, 분당서울대학교병원 내과\*, 한양대학교 의과대학 미생물학교실, 의학연구소†

최유식 · 천재희 · 이종열 · 김상균 · 김주성 · 김나영\* · 이동호\* · 김정목† · 정현채 · 송인성

### The Trend of Eradication Rates of First-line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Single Center Experience for Recent Eight Years

You Sik Choi, M.D., Jae Hee Cheon, M.D., Jong Yeul Lee, M.D., Sang Gyun Kim, M.D.,  
Joo Sung Kim, M.D., Nayoung Kim, M.D.\*, Dong Ho Lee, M.D.\*, Jung Mogg Kim, M.D.†,  
Hyun Chae Jung, M.D., and In Sung Song, M.D.

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul;  
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital\*, Seongnam;  
Department of Microbiology and Institute of Biomedical Science, Hanyang University College of Medicine†, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection has been reported to be increasing. However, the recent trend of eradication rates of *H. pylori* using first-line triple regimens has been rarely issued. Therefore, we aimed to determine the trend of *H. pylori* eradication rates in single center for recent eight years. **Methods:** From January 1998 through October 2005, *H. pylori* eradication rates in 525 patients with *H. pylori*-positive peptic ulcer disease who received one-week triple regimens were retrospectively evaluated according to years, regimens, and ulcer locations. **Results:** The overall *H. pylori* eradication rate was 78.7%. Yearly eradication rates from the year 1998 to 2005 were 83.7%, 80.4%, 81.4%, 78.8%, 75.3%, 77.6%, 78.9% and 77.6% consecutively by per-protocol analysis. However, no definite evidence of decreasing tendency of eradication rate was seen during the past eight years ( $p=0.419$ ). Furthermore, there was no significant difference in the eradication rates according to the ulcer locations and regimens. **Conclusions:** Although it is found that there is no definite statistical evidence of decreasing trend for *H. pylori* eradication rate during past eight years, those for recent 5 years were lower than 80%, which suggests that we should scrutinize the trend of first-line *H. pylori* eradication rate, and concern for the expected lower rates in the near future. (**Korean J Gastroenterol 2006;48:156-161**)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; First-line regimen; Eradication rates

#### 서 론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 1982년 처음 발견된 이후

만성 위염, 소화성 궤양, 위 MALT (mucosa associated lymphoid tissue) 림프종 및 위암 등 소화기 질환의 위험인자로 밝혀졌다.<sup>1-3</sup> 현재 *H. pylori* 제균 치료는 소화성 궤양의 표준

접수: 2006년 1월 12일, 승인: 2006년 5월 17일  
연락처: 정현채, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2072-2228, Fax: (02) 762-9662  
E-mail: hyunchae@plaza.snu.ac.kr

Correspondence to: Hyun Chae Jung, M.D.  
Department of Internal Medicine, Seoul National University  
College of Medicine, 28, Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-762-9662  
E-mail: hyunchae@plaza.snu.ac.kr

치료법으로 인정받고 있다. 국내에서는 1998년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서 제시한 프로톤펌프억제제(proton pump Inhibitor, PPI)를 근간으로 하는 삼제제균요법을 주로 사용하고 있으며, 최근에는 대부분 PPI, amoxicillin, clarithromycin으로 구성된 제균요법을 이용한다. 이 표준 삼제요법의 제균율은 1991년부터 1998년까지는 90% 이상으로 초창기에는 매우 효과적인 것으로 인정받았으나,<sup>4</sup> 1998년에서 2003년까지의 여러 연구에서 79.2-91.4% 정도를 보였고,<sup>5-14</sup> 2003년의 국내 보고<sup>15</sup>에서는 75%의 제균율을 보여 점차 제균율이 떨어지는 경향이다. *H. pylori* 제균율 감소의 가장 큰 원인으로서는 metronidazole, clarithromycin, amoxicillin 등 여러 항생제에 대한 *H. pylori* 내성률의 증가이다.<sup>15-19</sup> 하지만 각 기관마다 항생제 내성률, 치료 기간, 제균요법 등에 차이가 있으며 실제로 *H. pylori* 일차 제균요법의 제균율이 감소하는지에 대해서는 그 동안 단일 기관에서 대규모 환자들을 대상으로 연구되지 않았기에 정확한 정보가 없다. 또한 그동안의 국내 연구들은 대부분 단기간에 이루어진 것들이어서 단일 기관에서 장기간 관찰을 통해 제균율 변화 양상을 조사한 보고는 없다.

이에 저자는 일차 표준 삼제요법을 통한 *H. pylori* 제균율을 단일기관에서 최근 8년간 연도별 변화 추세와 제균율에 영향을 미치는 요인들에 따라 비교 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1998년 1월부터 2005년 8월까지 서울대학교 병원을 방문하여 상부위장관내시경 검사로 *H. pylori* 양성 소화성 궤양이 진단되고 PPI, amoxicillin, clarithromycin으로 구성된 삼제요법을 일주간 시행 후 제균 여부의 확인이 가능했던 환자 525명을 후향으로 조사하였다.

### 2. 방법

#### 1) *H. pylori* 양성 기준

*H. pylori* 감염 여부를 확인하기 위해 상부위장관내시경하 조직검사나 신속요소분해효소 검사(CLO test<sup>®</sup>, BALLARD Medical Products, USA)를 시행하였다. 조직검사와 신속요소분해효소 검사 중 어느 하나라도 양성인 나오면 *H. pylori* 양성으로 판정하였다. 조직 검사는 위 전정부에서 생검 후 hematoxylin & eosin 염색과 Warthin-Starry 은염색을 시행하여 조직의 염증 정도와 *H. pylori* 유무를 판독하였고, 신속요소분해효소 검사는 상부위장관내시경 검사 중에 채취한 전정부 위조직 1조각을 넣은 후 24시간까지 확인하여 빨간색으로 변색되었을 때 양성으로 판정하였다.

#### 2) *H. pylori* 제균요법

치료 약제는 proton pump inhibitor (PPI)로 pantoprazole 40 mg, omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, esomeprazole 20 mg, rabeprazole 20 mg 중 한 가지와 amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회씩 일주일 동안 복용하였다.

#### 3) *H. pylori* 제균 판정

치료 완료 4주 이후에 상부위장관내시경을 이용하여 위 전정부에서 조직검사를 실시하거나 CLO 검사를 시행하여 음성인 경우 또는 <sup>13</sup>C-요소호기검사(urea breath test)를 시행하여 음성으로 나온 경우 제균으로 판정하였다.

#### 4) 제균율과 재감염 판정

제균 여부를 판정할 수 있었던 환자 중 약제 복용률이 80% 이상인 경우만 포함시킨 per-protocol 분석으로 *H. pylori* 제균율을 확인하였다. 재발은 위내시경 조직검사, CLO 검사 또는 <sup>13</sup>C-요소호기검사를 이용하여 이 중 하나라도 양성으로 나온 경우 *H. pylori* 재발로 판정하였다. 또한 1년 이내에 재발한 경우인 재활성화율(recrudescence rate)과 1년 이후에 재발한 재감염률(reinfection rate)도 조사하였다.

#### 5) 통계처리

SPSS 12.0 for windows를 이용하여 비연속 변수는  $\chi^2$  검정을 이용하여 비교하였고, 연속 변수에 대해서는 student t test를 이용하였다. 제균율의 변동 추세는 선형대선형결합(linear by linear association)을 사용하여 분석하였다. 통계 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

분석에 포함된 전체 대상 환자는 525명이었고, 이 중 남자 환자는 300명, 여자 환자는 225명이었다(남:여, 1.33:1). 연령 범위는 22~86세, 전체 평균 연령은 55.9±12.3세, 성별 평균 연령은 남자는 55.0±13.0세, 여자는 57.1±11.2세로 남녀 사이에 유의한 차이는 없었다. 궤양의 위치는 양성 위궤양 113명(21.5%), 십이지장궤양 356명(67.8%), 위궤양과 십이지장궤양이 같이 있는 경우가 48명(9.1%), 기타 병변이 8명(1.5%)이었다(Table 1).

### 2. 삼제 요법 후 제균율

일차 제균요법의 치료 효과를 보기 위해 per-protocol 분석을 시행하였을 때 전체 제균율은 78.7% (402/525)였다. 남성

**Table 1.** Clinical Characteristics of Patients

Patients (n=525)	
Sex	
Male	300 (57.1%)
Female	225 (42.9%)
Age*	
Male	55.0±13.0
Female	57.1±11.2
Endoscopic diagnosis	
BGU	113 (21.5%)
DU	356 (67.8%)
BGU+DU	48 (9.1%)
Others <sup>†</sup>	8 (1.5%)

BGU, benign gastric ulcer; DU, duodenal ulcer.

\* Mean±SD.

<sup>†</sup> mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, endoscopic mucosa resection scar, erosion.

**Table 2.** Eradication Rates according to the Endoscopic Findings

Edoscopic finding	Age (yr)*	No. of eradication (%)
GU	59.4±11.1	81/113 (71.7)
DU	54.6±12.9	277/356 (77.7)
GU+DU	57.5±8.0	38/48 (79.1)
Others <sup>†</sup>	54.8±12.2	6/8 (75.0)

GU, gastric ulcer; DU, duodenal ulcer.

\* Mean±SD.

<sup>†</sup> mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, endoscopic mucosa resection scar, erosion.

의 제균율은 81.0% (243/300), 여성의 제균율은 75.6% (170/225)였다. 성별에 따른 제균율은 통계적으로 차이가 없었다 (p=0.13). 제균율을 궤양 위치에 따라 분석하였을 때 위궤양의 제균율은 71.7% (81/113), 십이지장궤양은 77.7% (277/356), 위궤양과 십이지장 궤양이 같이 있는 경우가 79.1% (38/48), 기타 75% (6/8)였다(Table 2). 궤양 위치에 따른 제균율도 통계적으로 차이가 없었다(p=0.77). 치료 약제에 따른 제균율을 분석한 결과 pantoprazole 77.4% (199/257), omeprazole 81.8% (54/66), lansoprazole 78.7% (107/136), rabeprazole 81.3% (26/32), esomeprazole은 79.4% (27/34)였고, PPI 종류에 따른 제균율은 차이가 없었다(Table 3)(p=0.94).

### 3. 연도별 제균율

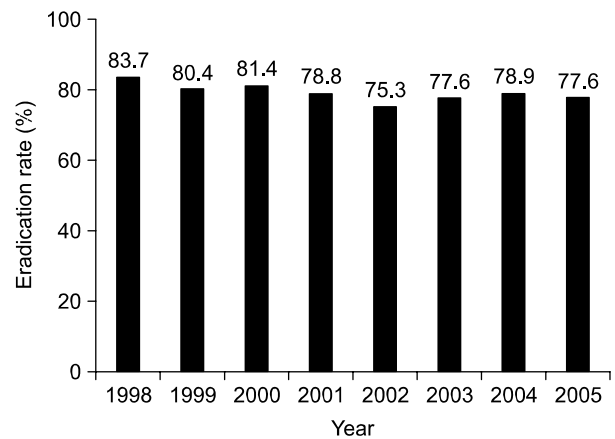
연도별 환자군의 성별 및 연령별 차이는 없었다. 연도별 제균율은 각각 1998년 83.7% (36/43), 1999년 80.4% (37/46),

**Table 3.** Eradication Rates according to the Proton Pump Inhibitors (PPI)

Therapeutic regimen	Age (yr)*	No. of eradication (%)
PAC 7 days	56.7±11.0	199/257 (77.4)
OAC 7 days	52.5±12.4	54/66 (81.8)
LAC 7 days	55.4±12.6	107/136 (78.7)
RAC 7 days	53.7±13.0	26/32 (81.3)
EAC 7 days	60.2±10.7	27/34 (79.4)

\* Mean±SD.

PAC, pantoprazole+amoxicillin+clarithromycin; OAC, omeprazole+amoxicillin+clarithromycin; LAC, lansoprazole+amoxicillin+clarithromycin; RAC, rabeprazole+amoxicillin+clarithromycin; EAC, esomeprazole+amoxicillin+clarithromycin.



**Fig. 1.** Eradication rates of *Helicobacter pylori* using first-line triple therapy according to years. There is no definite evidence of decreasing trend of eradication rates during the past eight years (p=0.419).

2000년 81.4% (35/43), 2001년 78.8% (52/66), 2002년 75.3% (58/77), 2003년 77.6% (76/98), 2004년 78.9% (60/76), 2005년 77.6% (59/76)였다. 각 군의 선형대선형결합의 유의확률은 0.419로 통계적인 유의성은 없었으나, 2000년 이후의 *H. pylori* 제균율은 80% 미만이었다(Fig. 1).

### 4. H. pylori 재감염률

제균요법을 실시하여 제균을 확인한 후 추적 관찰이 가능했던 179명의 환자를 조사하였다. 이 환자들의 평균 관찰 기간은 25.5±15.3개월이었다. 이 중 11명의 환자에서 재발하였다(6.2%). 12, 24, 36, 48, 60, 72개월까지 추적 관찰을 시행한 환자의 수는 각각 72, 85, 50, 28, 13, 9명이었고, *H. pylori* 감염이 다시 확인된 환자는 각각 3, 3, 2, 2, 1, 1명이었다. *H. pylori* 재발률은 각 추적 기간에 따라 3/72 (4.2%), 3/85 (3.5%), 2/50 (4%), 2/28 (7.1%), 1/13 (7.7%), 1/9 (11%)였

**Table 4.** Reinfection of *H. pylori* after Successful Eradication Therapy

Follow-up period (mo)	No. of patients	No. of reinfection (%)
12 ≤ <24	85	3 (3.5)
24 ≤ <36	50	2 (4.0)
36 ≤ <48	28	2 (7.1)
48 ≤ <60	13	1 (7.7)
60 ≤ <72	9	1 (11.0)
Patients-year	185	9 (4.9)

mo, months.

다. 따라서 재균 1년 이내에 *H. pylori* 양성으로 진단받은 환자의 재활성화율은 4.2% (2/72)였고, 재균 1년 이후에 *H. pylori* 양성으로 진단 받은 환자의 연간 재감염률은 4.9% (9/185 patients-year)였다(Table 4).

## 고 찰

*H. pylori* 감염은 균주의 다양성과 숙주 감수성에 따라 소화성 궤양, 위염, 위 MALT 림프종, 위암 등 다양한 상부 위장관 질환을 유발한다. 따라서 이들 질환의 치료에 *H. pylori* 재균 치료가 필요하며, 최근에는 적용 범위가 점차로 확대되어 가는 추세이다. 그러나 현재까지의 연구 결과에 따르면 재균율이 100%로 보고된 연구는 없으며, 10-20%의 일차 치료 실패가 존재한다.<sup>5,14</sup>

*H. pylori* 재균에 영향을 미치는 요인으로는 약제 감수성, 위산 농도, 환자 순응도, 나이, 흡연 여부 등이 관여한다.<sup>3,20-22</sup> 이 중 약제 감수성이 가장 중요한 인자이며, 국내에서 고려할 다른 요인으로 VacA 양성, 전정부 *H. pylori* 밀도와 만성염증 정도, 높은 *H. pylori* IgG 항체 등이 재균율 감소에 영향을 미친다는 보고가 있으나 단일 연구 결과이어서 명확하지 않다.<sup>8</sup> 국내 보고에 의하면 *H. pylori* 항생제 감수성 검사 결과 2000년 이전에 metronidazole, clarithromycin, amoxicillin에 대한 내성률은 각각 40.5%, 5.9%, 0%였으나,<sup>18</sup> 2003년에 각각 66.2%, 13.8%, 18.5%로 내성률이 증가하고 있어서<sup>15</sup> 현재 국내에서 삼제요법으로 주로 사용되고 있는 clarithromycin, amoxicillin에 대한 내성이 현저히 증가되었음을 관찰할 수 있다.

특히 이 보고에 의하면 2종 이상의 다약제 내성이 47.7% 이고 5종 항생제 내성을 나타내는 균주도 6.2%나 관찰되고 있으며, PPI, clarithromycin, amoxicillin 삼제 요법을 시행하였을 때 clarithromycin에 내성이 있는 경우는 모두 재균이 되지 않았고, clarithromycin에 감수성이 있으나 amoxicillin에

내성인 균주의 재균율은 40%에 불과했다. 따라서 *H. pylori* 항생제 내성률은 재균요법의 성공 여부를 결정짓는 가장 중요한 요인이다. 이런 항생제 내성률의 증가가 실제 임상에서 *H. pylori* 재균율에 어떤 영향을 미치는지 보기 위해서는 단일 기관에서 대규모의 환자들에 대한 연구가 필요하나 아직 이에 대한 연구가 없었다. 따라서 이번 연구에서는 단일 기관에서 대규모 환자들의 연도별 재균율 변화 양상을 알아 보고자 하였다.

1998년부터 2005년까지 8년간 일차 삼제요법을 통한 *H. pylori* 재균율의 변화 양상을 분석한 결과 clarithromycin이나 amoxicillin에 대한 내성률이 증가하는 추세여서 재균율의 감소 추세가 예상되었으나 통계적으로 유의한 감소 추세는 없었다( $p=0.42$ ). 이번 연구에서 모든 환자들을 대상으로 *H. pylori* 동정과 항생제 감수성 검사를 시행하지 않았기 때문에 실제 항생제 내성 정도가 재균율에 미치는 영향을 직접 분석하지는 못했다. 그러나 1998년 83.7%와 1999년 80.4%의 재균율에 비해, 2002-2005년의 재균율은 2004년 78.9%의 재균율을 제외하면 75.3-78.8%로 재균율이 감소하였다. 앞에서 살펴본 결과 clarithromycin과 amoxicillin에 대한 내성이 증가하고 있고, 이번 연구에서 통계적인 유의성은 없었으나 최근 2년간 재균율이 더 낮아진 것을 보았을 때 앞으로 수년간 자료를 더 수집하여 연구한다면 재균율의 감소 추세를 확인할 수 있을 것이며, 그 시점에서 일차 약제 선정의 재조정이 필요할 수 있다.

*H. pylori* 재균 치료에 근간이 되는 PPI는 omeprazole이 최초로 개발된 이후 여러 약제들이 개발되어 사용하고 있다. *H. pylori* 재균 요법에서 PPI의 역할은 여러 기전으로 생각한다. PPI 제제는 위내 pH를 증가시켜 위내 산성도 영향을 받는 항생제의 안정성을 높여 항생제 활성도를 증가시키며,<sup>23</sup> PPI 자체가 *H. pylori*에 직접적인 영향을 미쳐 성장을 억제한다.<sup>24</sup> 모든 종류의 PPI가 유사한 효과가 있지만 위산 분비 억제 능력의 차이나 *H. pylori*에 대한 항균 능력의 차이에 따른 재균율의 차이를 고려할 수 있다. 최근 국내 연구에 의하면 PPI의 종류에 따른 재균율의 차이는 없으나 주로 pantoprazole, omeprazole 또는 rabeprazole을 사용한 군에서 비교한 연구들이다.<sup>14,25</sup> 이번 연구에서는 현재 국내에서 사용되고 있는 모든 5종류의 PPI에 따른 재균율을 조사하였고 통계적으로 유의한 재균율의 차이는 없었다. 따라서 PPI는 개인의 순응도, 비용-효과적인 측면을 고려하여 사용하면 될 것으로 생각한다.

*H. pylori* 재균 치료에 성공 후 재감염률은 최근 국내 논문에 의하면 연간 4.4%에서 9.5%로 보고하고 있다.<sup>13,14</sup> 이번 연구에서는 *H. pylori*가 재균된 환자 중 1년 이상 감염이 없었던 상태를 확인 가능했던 환자 중 9명에서 재감염이 발생하여 4.9%의 연간 재감염률을 보였다. 이는 선진국의

0.36-1.2%보다는 높은 수준이고<sup>26-28</sup> 국내의 다른 연구 결과와는 유사하였다.<sup>13</sup> 선진국보다 높은 재감염률을 보이는 이 유로는 국내 성인의 70-80%가 *H. pylori*에 감염되어 있기 때문에 *H. pylori*에 대한 노출 위험이 높을 것으로 생각하며, 한편으로는 *H. pylori*의 감염 경로가 확실치 않아서 아직까지 밝혀지지 않은 감염 경로를 통하여 재감염이 발생하였을 수도 있을 것이다. 한편, 1998년 대한 *Helicobacter* 및 상부 위장관 연구학회에서 실시한 *H. pylori* 유병률 조사에 의하면 국내의 16세 이상 성인에서 *H. pylori* 혈청 유병률이 66.9%이나 15세 이하의 소아에서 17.2%로 낮아 향후에 재감염률이 감소할 것을 기대한다.

이번 연구에서는 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서 제시한 일차 제균요법으로 PPI를 기본으로 한 amoxicillin, clarithromycin의 일주일 삼제요법을 시행한 환자들을 대상으로 최근 8년간에 걸친 제균율을 분석하였다. 그 결과 전체적으로 78.7%의 제균율을 보였고, 궤양 위치, PPI 종류에 따른 제균율 차이가 없었으며, 제균율의 연도별 변화추세는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 이전의 80%대 제균율에 비해 2000년 이후의 제균율은 77.6%로서 이전보다 감소한 경향을 보여 추후 제균율 감소에 대한 예의 주시가 필요하다.

## 요 약

**목적:** 최근 *H. pylori*의 항생제 내성률이 증가하고 있으나, *H. pylori* 일차 삼제요법에 의한 제균율의 변화 추세에 대한 연구는 없다. 이번 연구에서 단일기관의 최근 8년간 *H. pylori* 제균율의 변화 추세를 조사하였다. **대상 및 방법:** 1998년 1월부터 2005년 10월까지, *H. pylori* 양성인 소화성 궤양을 진단 받고 일주일간 일차 제균요법을 시행한 525명의 환자의 제균율을 연도, 사용 약제, 궤양 위치에 따라 후향으로 조사하였다. **결과:** 전체 환자의 *H. pylori* 제균율은 78.7%였다. 질병 상태와 치료 약제에 따른 제균율의 차이는 없었다. Per-protocol 분석에 의한 연도별 제균율은 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005년에 각각 83.7%, 80.4%, 81.4%, 78.8%, 75.3%, 77.6%, 78.9%, 77.6%였다. 최근 8년간 현저한 제균율의 감소를 나타내는 통계적인 증거는 없었으나( $p=0.419$ ), 최근 5년간의 *H. pylori* 제균율은 그 이전 3년에 비해 낮았다. **결론:** 최근 8년간 *H. pylori* 제균율의 현저한 감소를 나타내는 통계적인 증거는 없었으나, 최근 5년간 제균율은 80% 미만으로서 향후 지속적인 제균율 감소가 예상되므로 제균율 감소 추세에 대한 면밀한 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

**색인단어:** *Helicobacter pylori*, 일차 제균요법, 제균율

## 참고문헌

1. NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-69.
2. Graham JR. *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? Lancet 1995;345:1095-1097.
3. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1992;87:1716-1727.
4. Kim BW, Choi MG, Moon SB, et al. Pooled analysis of antibiotic therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. Korean J Gastroenterol 1999;34:42-49.
5. Ko JJ, Kim N, Oh JH, et al. Triple therapy for eradication of *H. pylori* in patients with peptic ulcer. Korean J Gastroenterol 1998;31:605-614.
6. Lee DS, Kim SW, Byun BH, et al. The therapeutic effect of triple therapy in *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 1998;32:32-37.
7. Kim JH, Lee KT, Lee SM, et al. Efficacy of ten days of clarithromycin, amoxicillin, and omeprazole in eradicating *Helicobacter pylori* infection. Korean J Med 1999;56:581-589.
8. Kim JI, Chung IS, Bhang CS, et al. Factors influencing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol 1999;33:624-634.
9. Park S, Cho SH, Choi GY, et al. Effect of single-dose vs. divided-dose drug administration on eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcers. Korean J Gastroenterol 2000;35:23-31.
10. Song HJ, Yang YS, Lee IS, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole-based triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer and/or gastritis. Korean J Gastroenterol 2000;36:185-191.
11. Choi IJ, Jung HC, Choi KW, et al. Efficacy of low-dose clarithromycin triple therapy and tinidazole-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Korean J Gastroenterol 2001;37:336-344.
12. Lee KM, Lee DS, Ahn BM, et al. Effect of one-week triple therapy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin in *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer patients. Korean J Gastroenterol 2001;37:412-417.
13. Lee JY, Kim W, Gwak GY, et al. Reinfection rate and clinical manifestation of *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease after triple therapy containing clarithromycin. Korean J Gastroenterol 2002;39:93-100.
14. Chung WC, Cho YS, Jeong JJ, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to the disease and therapeutic

- regimens, and reinfection rate after successful eradication in a tertiary clinic. Korean J Gastroenterol 2003;41:1-8.
15. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients in 2003. Korean J Gastroenterol 2004;44:126-135.
  16. Nam SW, Roe IH, Kim SB, et al. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction. Korean J Gastroenterol 2000;36:450-456.
  17. Kim SJ, Kim JG, Jung K, et al. Antimicrobial resistance rate of *Helicobacter pylori* isolates and detection of mechanism of clarithromycin resistance. Korean J Med 2001;61:470-478.
  18. Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. J Antimicrob Chemo Ther 2001; 47:459-461.
  19. Eun CS, Han DS, Park JY, et al. Changing pattern of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with peptic ulcer disease. J Gastroenterol 2003;38:436-441.
  20. Labenz J, Tillenburg B, Pietz U, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol 1997;92:576-581.
  21. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Am J Gastroenterol 1992;102:493-496.
  22. Treiber G, Ammon S, Klotz U. Age-dependent eradication of *Helicobacter pylori* with dual therapy. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:711-718.
  23. Peterson WL. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1997;11(suppl 1):21S-25S.
  24. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. J Antimicrob Chemother 1997;39:5-12.
  25. Ryu JK, Park SJ. Efficacy of rabeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* patients with peptic ulcer. Korean J Gastroenterol 2003;41:165-170.
  26. Brody TJ, Andrew P, Mancuso N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1994;89:529-532.
  27. Bell GD, Powell KU, Burridge SM, et al. Reinfection or recrudescence after apparently successful eradication of *Helicobacter pylori* infection: implication for treatment of patients with duodenal ulcer disease. Q J Med 1993;86:375-382.
  28. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. Lancet 1994;343:258-260.