

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염 및 치료법 개요

송 영 구*

강남세브란스병원 감염내과, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Overview of *Helicobacter pylori* and Treatment Options

Young Goo Song*

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

(Received: 23 June 2015 / Accepted: 28 June 2015)

Helicobacter pylori is an important transmissible human pathogen found on the luminal surface of the gastric epithelium. The organism can persist in the stomach indefinitely and causes gastroduodenal inflammation that may proceed to atrophic gastritis, peptic ulcer, gastric MALT lymphoma, and gastric cancer. Standard triple therapy which consists of proton pump inhibitor (PPI) plus two antibiotics (amoxicillin and clarithromycin) is now generally used in Korea, however, eradication rates of *H. pylori* has been decreasing due to increasing antibiotic resistance. In this review, current second-line treatment regimens, difficult problems on treatment, necessity of local target therapy, applicability of clay minerals as a drug delivery system (DDS), and a new therapeutic strategy and its study plans will be discussed.

Key word : *Helicobacter pylori*, amoxicillin, clarithromycin, local target therapy, drug delivery system (DDS), clay minerals

*Helicobacter pylori*는 사람의 위점막에서 발견되는 전염성이 있는 중요한 병원균이다. 장기간 기생하면서 만성위염, 소화성궤양, 위 변연부 B세포 림프종, 그리고 위암을 일으키는 세균으로 알려져 있다. 국내에서는 프로톤펌프 억제제 (proton pump inhibitor, PPI)와 두 가지 항생제(amoxicillin, clarithromycin)를 포함하는 표준 삼제 요법을 1차 치료로 사용하여 왔으나, 점점 증가하고 있는 항생제 내성으로 인해 제균율은 점차 감소하고 있다. 여기서는 *H. pylori*의 현재의 치료법들과 이들 치료법들의 문제점들을 검토하고, 표적치료의 필요성과 표적치료에 활용할 수 있는 약물전달체로서의 점토광물의 가능성에 대해 알아보고, 이들을 이용한 새로운 치료 방향에 대한 향후 연구계획 등에 대해서 논하고자 한다.

주요어 : *Helicobacter pylori*, amoxicillin, clarithromycin, 표적치료, 약물전달체, 점토광물

1. *Helicobacter pylori* 개요 및 역학

*Helicobacter pylori*는 그람음성 막대균으로 1983년 Warren과 Marshall에 의해 처음으로 사람의 위점막 표면에 서식하는 세균으로 발견되었다(Warren and

Marshall, 1983). 이후 여러 연구에서 사람의 위점막에 장기간 기생하면서 만성위염을 일으킬 뿐만 아니라, 감염자의 1-10%에서 소화성궤양, 0.1-3%에서 위암, 그리고 0.01% 미만에서 위 변연부 B세포 림프종을 일으키는 것으로 알려져 왔다(Suerbaum and Michetti,

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided original work is properly cited.

*Corresponding author: IMFELL@yuhs.ac

Table 1. Healthcare situation of *H. pylori* related diseases (From 2012 National Health Insurance Statistical Yearbook(8))

| Disease | Number of Patients | Cost (Thousand won) |
|--------------------------|--------------------|---------------------|
| Gastric ulcer | 1,263,355 | 181,732,392 |
| Duodenal ulcer | 322,846 | 54,084,647 |
| Gastric malignancy | 140,682 | 429,440,301 |
| Gastritis and Duodenitis | 5,839,787 | 376,751,704 |

2002). 또한 병인기전은 확실하지 않지만 자가면역성 혈소판감소증, 철결핍 빈혈, 그리고 만성 두드러기 등의 질환들과도 연관이 있는 것으로 알려져 있다 (Gasbarrini *et al.*, 1999).

전 세계적으로 *H. pylori* 감염률은 성인에서 약 50% 정도이며, 개발도상국이나 저개발국에서 높고, 성별, 연령, 지역 분포, 종족 간에도 차이를 보인다(World Gastroenterology Organisation, 2011). 미국이나 유럽과 같은 선진국에서의 *H. pylori* 유병률은 3-5세에 10-15% 정도였다가 연령이 높아지면서 증가하지만, 개발도상국이나 저개발국의 경우에는 10세 이전에 이미 40-60%의 높은 유병률을 나타낸다(Klein *et al.*, 1991; al-Moagel *et al.*, 1990). 중국과 우리나라, 그리고 일본의 *H. pylori* 유병률을 비교해 보면, 중국에서는 장쑤성 일대 농촌지역의 경우나 수도 베이징 일대에서도 아동기에 감염률이 높은 전형적인 개발도상국의 유형을 보이고 있으며, 우리나라는 1998년 조사에서는 16세 이상 성인에서의 혈청 유병률이 66.9%로 높았으나 2005년과 2011년도 조사에서는 40세 미만의 연령에서 감염률이 큰 폭으로 감소하는 추세로 선진국형으로 변하고 있음을 알 수 있다(Shiota *et al.*, 2013). 일본의 경우는 우리나라보다 일찍 선진국형으로 바뀌었는데, 2007년에서 2011년의 조사에서는 유아기의 감염률은 낮고 이후 점점 증가하여 60대 이후로는 50% 중반에 이르며 이전 조사에 비해 감염률이 점점 감소하고 있는 추세로 나타났다(Shiota *et al.*, 2013).

국내의 *H. pylori* 감염 유병률이 많이 감소하고 있기는 하지만, 1994년 WHO에서는 *H. pylori*를 발암인자로 규정하였으며, 국내 위암 사망 순위가 여전히 높은 상황에서 *H. pylori*에 대한 효과적인 치료법을 찾아내는 것은 여전히 중요한 이슈가 되고 있다. 2012년도 건강보험공단 통계연보에 의하면(Kim and Kang, 2012), 한 해 동안 위 및 십이지장 궤양에 소요된 진료비는 약 2,350억원 정도로 나타났으며, 연관된 질환으로 위의 악성신생물에 소요된 진료비는 약 4,300억원, 위염 및 십이지장염에 소요된 진료비는 약 3,760여억원 정도에 달해, 약 1조원이 넘는 진료비가 *H. pylori*와

연관된 질환에 소요되고 있는 것으로 나타났다(Table 1). 따라서 *H. pylori*에 대한 보다 효과적인 치료법의 개발은 여러 면에서 국가적 차원의 관심이 필요한 분야라고 할 수 있다.

2. *Helicobacter pylori* 치료 현황 및 문제점

현재 국내에서 *H. pylori* 감염이 있는 경우 치료를 권고하는 적응증이 되는 질환은 Table 2와 같다(Kim *et al.*, 2013). 그러나 2014년 1월에 Kyoto에서 열린 *H. pylori*에 대한 Global Consensus Meeting에서는 소화불량증 환자에서 제균 치료의 필요성을 강조한다거나, 위암의 예방을 위해 모든 *H. pylori* 감염환자를 제균 치료의 대상으로 해야 한다는 등 제균 대상을 확대하고 있어 국내에서도 이에 대한 더 많은 연구가 필요함을 느끼게 해 준다(Lee and Kim, 2014).

국내에서 *H. pylori* 제균 치료에 관한 권고안이 발표된 이후 현재까지 일차 치료로 권고되고 있는 치료

Table 2. Therapeutic indication of *Helicobacter pylori* infection related diseases

| Korea 2013 Guideline |
|---|
| Evidence level A |
| 1) Peptic ulcer disease |
| 2) MALToma |
| 3) Following EMR for EGC |
| 4) Idiopathic thrombocytopenic purpura |
| 5) Functional dyspepsia |
| Evidence level B |
| 1) First-relatives of gastric cancer |
| Evidence level C |
| 1) Atrophic gastritis / intestinal metaplasia |
| 2) Long-term use of low dose aspirin |

EMR, endoscopic mucosal resection; EGC, early gastric cancer; MALToma, mucosal associated lymphoid tissue lymphoma

In Korea guideline(Kim *et al.*, 2013): Evidence level A, high-quality evidence; level B, moderate-quality evidence; level C, low-quality evidence.

Table 3. Current recommended regimens for *Helicobacter pylori* therapy

| Treatment | Regimen |
|-------------------------|---|
| Standard Triple Therapy | Amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, plus a PPI, all given twice daily for 10-14 days. |
| Sequential Therapy | Amoxicillin 1 g plus a PPI twice daily for 5 days, followed by clarithromycin 500 mg, metronidazole 500 mg, plus a PPI twice daily for further 5 days. |
| Concomitant therapy | Amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, metronidazole 500 mg, plus a PPI, all given twice daily for 7-10 days. |
| Hybrid therapy | Amoxicillin 1 g plus a PPI twice daily for 7 days, followed by amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, metronidazole 500 mg, plus a PPI all given twice daily for further 7 days. |

PPI, proton pump inhibitor

는, 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPI)와 두 가지 항생제인 amoxicillin, clarithromycin을 포함하는 삼제요법이다(Kim *et al.*, 2013). *H. pylori* 제균 치료로 적합하기 위해서는 최소한 80% 이상의 제균율을 보여야 하며 부작용이 5% 이하이고 가급적 1주일간의 치료 기간이 바람직하다고 권유되어 왔는데(Tadatakka *et al.*, 1994), 최근 일차 치료의 국내 제균율은 80%를 넘지 못하고 있는 것이 현실이다(Lee and Kim, 2014). 전 세계적으로도 표준 삼제요법의 제균율은 감소하고 있는 추세인데(Nishizawa *et al.*, 2012; Oh *et al.*, 2012; Basu *et al.*, 2011), 2000년도 초반이후 대부분의 국가에서 치료 성공률이 80%에 달하지 못하게 되었으며(Rimbara *et al.*, 2011), 제균 실패의 주요 원인을 clarithromycin 내성 증가로 보고 있다. 2000년 이후 국내 *H. pylori*에 대한 일차 항생제 내성률을 보면, amoxicillin은 7-17%, clarithromycin은 14~37%, metronidazole은 35-66% 정도의 내성률을 보이고 있으며, levofloxacin이나 moxifloxacin 등의 quinolone계 항생제의 내성률도 21-37% 정도의 내성률을 보이는 것으로 조사되었다(Lee *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2013). 이와 같이 일차 항생제의 높은 내성률로 인한 치료 실패의 대안으로 순차치료(sequential therapy), 동시치료(concomitant therapy), 변형 순차치료(hybrid therapy) 등의 다양한 치료 방법들이 이용되고 있는데(Kim *et al.*, 2013; Rimbara *et al.*, 2011) (Table 3), 전술한 바와 같이 우리나라의 clarithromycin과 metronidazole의 내성률이 이미 30%를 넘고 있으며, 두 약제에 동시 내성인 경우도 10% 정도여서 이들 다양한 치료 방법의 예상 제균 성공률은 기대에 미치지 못하고 있다.

항생제의 내성 증가를 고려하지 않더라도 *H. pylori*의 제균 치료가 어려운 근본적인 이유가 있다. 모든

감염증 치료의 기본 원칙은 세균이 존재하는 감염 부위에서 효과적인 항생제 농도가 적정 수준으로 유지되도록 하는 것인데, *H. pylori*는 체내로 침투하지 않고 위점막세포 표면에만 존재하고 있고 점막층에 덮여있기 때문에 효과적인 치료 조건을 맞추기가 쉽지 않은 것이다. 전신 감염증이 아닌 위점막세포에 국한된 국소 감염증임에도 불구하고 국소치료가 어려운 이유는, 항생제가 위 내에서 오래 머무르지 못하고, 위의 낮은 pH에 안정적이지 못하며, 점막층을 잘 투과하지 못하기 때문이다. 결국 위점막세포 표면에만 존재하는 국소 감염증의 치료를 위해 전신적인 항생제 치료를 할 수밖에 없고, 궤양 치료 때문에 1-2주간 입원을 할 수는 없으므로 경구 항생제를 사용해야 하며, 장에서 흡수된 경구 항생제는 전신으로 퍼지게 되므로 그 중 극히 일부만 다시 위점막세포에 분포하여 치료 효과를 봐야 하므로 두 가지 이상의 항생제를 병합하여 고용량으로 1-2주간 복용해야만 하는 매우 비효율적인 치료를 해야 하는 것이다. 장에서 흡수가 잘 되는 경구 항생제만 사용해야 하기 때문에 항생제 선택의 폭이 그만큼 줄어들었고, 2-3가지 이상의 항생제를 병합하여 1-2주간 사용해야 하기 때문에 부작용의 발생 빈도가 증가하여 복약 순응도를 떨어뜨리는 주요 이유로도 작용하여 치료 실패의 가능성이 더 높아졌으며, 아울러 전체 의료비의 증가를 초래하게 되는 이유가 되고 있는 것이다. 따라서 항생제 내성을 극복할 수 있는 방법과, 치료가 어려운 근본적인 문제를 동시에 해결할 수 있는 방안이 필요한 상황이다.

3. 효과적인 치료를 위한 전략

전술한 바와 같이 표준 삼제요법의 치료 실패율이 높아지면서 순차치료, 동시치료, 변형 순차치료 등의

방법들이 이용되고 있지만, 근본적으로 내성을 극복할 수 있는 방법은 아니기 때문에 한계가 있다. 내성을 극복하기 위한 가장 확실한 방법은 신약을 개발하는 것인데, 천문학적인 개발비용과 오랜 시간이 필요한 만큼 당장 가능한 방법은 못된다. 현실적으로는 환자 검체로부터 배양한 *H. pylori* 균주의 항생제 감수성 검사 결과를 바탕으로 감수성이 있는 약제의 적절한 조합으로 치료를 하는 것이 내성으로 인한 치료 실패를 줄일 수 있는 가장 적절한 방법이라고 생각된다. 최근 치료 전 항생제 감수성 결과를 기반으로 항생제를 선택하여 치료한 경우와 통상적인 표준 삼제요법 치료를 비교한 무작위 대조군 연구에서, *H. pylori* 제균 성공률은 각각 94.7%와 71.9%로 의미 있는 차이를 보이는 것으로 나와, 치료 전 *H. pylori* 균의 배양과 항생제 감수성 검사의 유용성이 보고된 바 있으나(Park *et al.*, 2014), 실제 임상에서는 *H. pylori* 배양 조건이 매우 까다롭기 때문에 적절한 시설이 갖추어지지 않은 기관에서는 시행할 수 없다는 문제가 있다. 하지만 현재로서는 *H. pylori* 배양과 항생제 감수성 검사를 통하여 감수성이 있는 항생제 조합으로 치료하는 방법이 가장 효과적인 방법으로 생각된다.

H. pylori 감염의 특성으로 인한 치료 측면에서의 근본적인 문제를 해결하는 방안으로는 국소 표적치료가 가장 효과적인 방법이 될 것이다. 애초에 국소 표적치료가 우선적으로 고려되었어야 했지만 전술한 여러 가지의 어려움으로 인해 차선책인 전신 경구용 항생제 치료를 해왔던 만큼, 국소 감염증의 치료원칙에 입각한 국소 표적치료로 다시 돌아가야 할 것이다. 국소 표적치료를 위해서는 전술한 근본적인 문제들을 해소시킬 수 있는 기능을 가진 적절한 약물전달체(drug delivery system, DDS)의 활용이 필요할 것으로 판단되는데, 즉 위의 pH를 어느 정도 중화시킬 수 있는

제산제로서의 효과를 가지고 있고, 점성탄력이 있어 위 점막에 잘 도포되어 일정 시간 동안 머물러 있어야 하며, 인체에 해가 없어야 하고, 원하는 항생제를 위 환경 조건에서 적절히 분비할 수 있는 기능을 갖추어야 할 것이다. 결국 국소적으로 위벽에 항생제를 도포하여 치료하는 형태가 될 텐데(Fig. 1), 이럴 경우 항생제 투여 용량을 현저히 감소시킬 수 있고, 항생제가 굳이 장에서 흡수되지 않아도 되므로 비흡수성 항생제를 활용할 수 있게 되어 항생제 선택의 폭이 넓어질 수 있는 장점이 있다. 주로 그람음성균에 효과적인 aminoglycoside계 항생제의 경우 *H. pylori*에 대한 최소 억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 낮아 gentamicin은 0.125-1 ug/mL, tobramycin 0.125-1 ug/mL, netilmicin 0.125-0.5 ug/mL 정도인데도 불구하고(Brenciaglia *et al.*, 1996, Irie *et al.*, 1997), 장에서 흡수가 되지 않는 항생제이기 때문에 경구용으로 사용할 수 없어서 현재까지 실제 임상에서 *H. pylori* 감염을 치료하기 위해 전혀 사용되지 못하고 있는 상황인데, 국소 치료가 가능하다면 이들 비흡수성 항생제들도 효과적으로 사용이 가능할 수 있을 것이다. 장 오염 제거 목적으로 비위관을 통해 tobramycin을 투여하였더니 *H. pylori* 감염이 있었던 10명중 9명이 1주일 이내에 제균이 되었다는 보고도 있어서(van der Voort PHJ *et al.*, 2000), aminoglycoside계 항생제의 국소 치료요법으로의 사용은 충분히 가능성이 있을 것으로 생각된다. 특히 aminoglycoside계 항생제는 그동안 *H. pylori* 감염 치료에 사용되지 않았기 때문에 아직 내성이 극히 드물 것으로 예상되어, 현재 사용하고 있는 표준요법의 항생제들의 내성이 증가하는 시점에서 신약 개발에 소요되는 천문학적인 개발 비용을 들이지 않고도 내성을 극복하여 치료할 수 있는 좋은 후보 항생제균이 될 수 있을 것이다. 물론 이들 항생제

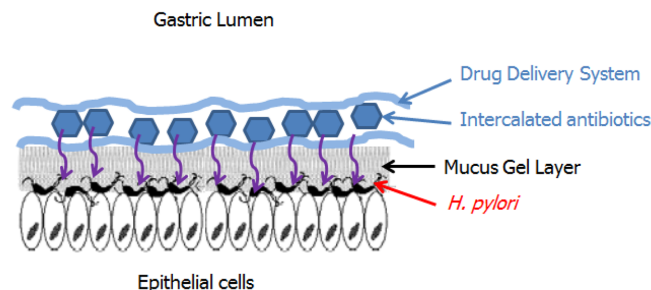


Fig. 1. Schematic model of local target therapy against *Helicobacter pylori* infection. Antibiotic-intercalated drug delivery system might be coated on the gastric surface and then the intercalated antibiotics could be released into the mucus gel layer where the pathogen exists.

를 위점막세포 표면까지 효과적으로 전달할 수 있는 약물전달체의 개발이 필수적인 요소가 된다.

4. 지구 점토광물의 약물전달체로서의 활용 가능성

H. pylori 치료에 이용할 수 있는 이상적인 약물전달체의 조건을 고려해 보면 Table 4와 같을 것이다.

이와 같은 이상적인 약물전달체의 후보 물질로 지구 점토광물을 이용하겠다는 아이디어는 다소 황당한 듯 하지만 상당히 성공 가능성이 높은 아이디어이다. 특히 하이드로탈사이트[$Mg_{3/4}Al_{1/4}(OH)_2[(CO_3)_{1/8}(H_2O)_{1/2}]$]와 스�멕타이트[$X_x(Mg_xAl_{2-x})Si_4O_{10}(OH)_2 \cdot nH_2O$, or $X_x(Al,Fe)_2(Si_{4-x}Al_x)O_{10}(OH)_2 \cdot nH_2O$]와 같은 점토광물은 이미 소화기계 약물의 원료로 안전하게 사용되고 있으며, 층 구조로 되어 있어 그 층간구조 사이에 다른 물질을 삽입시킬 수 있는 특성이 있는 광물로 알려져 있다. 이들 점토 광물의 층간구조에 *H. pylori*에 효과가 좋은 항생제를 삽입시킬 수 있고, 적절한 조건에서 일정시간 분비시킬 수 있는 기술을 개발한다면 매우 유용한 약물전달체로 활용할 수 있을 것이다. 이미 이들 물질은 소화기계 약물로 제산 효과 및 위벽 보호 효과와 함께 적절한 첨가물을 이용하면 위벽에 도포가 가능하며 인체에 해가 없는 물질로 사용되고 있어서, 특정 조건에서 원하는 농도로 항생제와의 복합물을 만들 수 있다면 그동안 거의 시도되지 않은 새로운 치료 방법이 될 수도 있을 것이다. 특히 스�멕타이트는 농장 등에서 사용되어 토양이나 지하수 등에 녹아 들어간 tetracycline 같은 항생제를 흡착하여 제거하는 데 이용되는 등(Li *et al.*, 2010), 층간에 양이온을 띄는 화학물질을 잘 삽입시킬 수 있는 특성이 있기 때문에 양전하를 띄는 대부분의 항생제들이 스�멕타이트 층간 구조에 잘 삽입될 것으로 예상되며, 분비 조절에 필요한 조건들만 잘 정립된다면 매우 이상적인 위장관계 약물전달체로서 활용이 가능할 것으로 전망되는 점토광물이라고 할 수 있다.

Table 4. Requirements as ideal drug delivery system (DDS)

| |
|--|
| Easily intercalated with effective antibiotics in it |
| Well coated on the gastric surface |
| Remained to be coated for a certain period of time |
| Neutralizing gastric acidity |
| Possible to control drug release |
| Harmless to human |

5. 향후 연구 계획 및 전망

향후 *H. pylori* 감염의 효과적인 치료를 위해서 의학계에서는 늘 해왔던 방법으로 현재 사용하고 있는 항생제들을 어떻게 하면 더 효과적으로 사용하느냐에 연구의 초점을 맞출 것으로 예상된다. 그러기 위해서는 그동안 배양이 까다로워서 시행하지 않고 있었던 *H. pylori* 균 배양 및 항생제 감수성 검사를 임상 환자에서 통상적으로 시행해야 한다. 여러 가지 배양 기술과 진단 기법이 발달해왔기 때문에 이제는 충분히 가능할 수 있는 방법이다. 나아가서는 각 항생제별 내성 기전에 대한 연구가 활성화 될 것이며, 유전자 수준에서의 보다 신속한 내성 진단이 이루어진다면 효과적인 항생제를 보다 빨리 투여할 수 있게 되어 치료 성공률도 높이고 국민의 건강 회복과 증진에도 그만큼 도움이 될 수 있게 될 것이다. 이는 지금까지 대부분의 난치성 감염 질환의 효과적인 치료를 위해 시도되어 왔던 일반적인 방법이라고 할 수 있고, 이 분야 전문가라면 누구나 예상할 수 있는 전망이다.

보다 창의적인 전망은, 본문에서 기술한 바와 같이, *H. pylori* 치료가 근본적으로 어려울 수밖에 없었던 여러 가지 문제들을 직접 해결하려는 시도가 이루어질 것이라는 전망이다. 감염 질환 치료의 가장 기본 원칙인 ‘국소 감염증은 국소 표적치료가 최선이다’라는 원칙에 입각하여, 균이 존재하고 있는 위점막세포 주위에서 적절한 농도의 항생제가 일정 시간 유지될 수 있도록 하는 약물전달체를 이용하는 연구가 시도될 것이다. 이미 스�멕타이트와 같은 지구 점토광물을 약물전달체로 이용하려는 지질학 분야와 의학 분야의 융합 연구가 시도되고 있고, 이는 정부에서 내세우고 있는 창조 경제의 밑바탕이 될 뿐만 아니라 전혀 다른 학문의 융합 연구라는 새로운 분야를 개척한다는 의미도 매우 크다고 하겠다. 적절한 약물전달체를 이용할 수 있다면 과거에 흡수가 되지 않는다는 이유로 전혀 사용하지 않았던 주사 항생제를 효과적으로 이용할 수 있어 내성 극복을 위해 새로운 신약을 개발하는 데 소요되는 천문학적인 비용을 절감할 수 있으며, 현재 표준요법으로 사용되고 있는 항생제와의 상승효과도 기대해 볼 수 있고, 무엇보다 항생제 사용량과 치료기간을 현저히 감소시키면서도 치료에 대한 순응도와 치료 성적을 향상시킬 수 있는 일석삼조 이상의 효과를 얻을 수 있을 것이다. 특히 국내에 다량 매장되어 있는 점토광물을 정제하여 의약품용 약물전달체 등으로 활용할 수 있도록 국산화 한다면, 막대한 산업-경제적 효

과를 창출할 수 있을 것으로 기대한다.

References

- al-Moagel, M.A., Evans, D.G., Abdulghani, M.E., Adam, E., Evans, D.J.Jr., Malaty, H.M. and Graham, D.Y. (1990) Prevalence of *Helicobacter* (formerly *Campylobacter*) pylori infection in Saudia Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *American Journal of Gastroenterology*, v.85, p.944-948.
- Basu, P.P., Rayapudi, K., Pacana, T., Shah, N.J., Krishnaswamy, N. and Flynn, M. (2011) A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology*, v.106, p.1970-1975.
- Brenciaglia, M.I., Fornara, A.M., Scaltrito, M.M., Braga, P.C. and Dubini, F. (1996) Activity of amoxicillin, metronidazole, bismuth salicylate and six aminoglycosides against *Helicobacter pylori*. *Journal of Chemotherapy*, v.8, p.52-54.
- Gasbarrini, A., Franceschi, F., Armuzzi, A., Ojetti, V., Candelli, M., Torre, E.S., De Lorenzo, A., Anti, M., Pretolani, S. and Gasbarrini, G. (1999) Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut*, v.45 p.19-112.
- Irie, Y., Tateda, K., Matsumoto, T., Miyazaki, S. and Yamaguchi, K. (1997) Antibiotic MICs and short time-killing against *Helicobacter pylori*: therapeutic potential of kanamycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.40, p.235-240.
- Kim, J.D. and Kang, Y.G. (2012), 2012 National Health Insurance Statistical Yearbook, National Health Insurance Corporation, Health Insurance Review & Assessment Service.
- Kim, J.M., Kim, J.S., Jung, H.C., Kim, N., Kim, Y.J., and Song, I.S. (2004) Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.48, p.4843-4847.
- Kim, S.G., Jung, H.K., and Lee, H.L. (2013) Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean Journal of Gastroenterology*, v.13, n.62, p.3-26.
- Klein, P.D., Graham, D.Y., Gaillour, A., Opekun, A.R. and Smith, E.O. (1991) Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Gastrointestinal Physiology Working Group. The Lancet*, v.337, p.1503-1506.
- Lee, J.W., Kim, N., Kim, J.M., Nam, R. H., Chang, H., Kim, J.Y., Shin, C.M., Park, Y.S., Lee, D.H. and Jung, H.C. (2013) Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter*, v.18, p.206-214.
- Lee, J.Y. and Kim, N.Y. (2014) Future trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean Journal of Gastroenterology*, v.14, n.63, p.158-170.
- Lee, J.Y., Kim, N., Kim, M.S., Choi, Y.J., Lee, J.W., Yoon, H., Shin, C.M., Park, Y.S., Lee, D.H. and Jung, H.C. (2014) Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Digestive Diseases and Sciences*, v.59, n.6, p.1235-1243.
- Li, Z., Chang, P.H., Jean, J.S., Jiang, W.T. and Wang, C.J. (2010) Interaction between tetracycline and smectite in aqueous solution. *Journal of Colloid and Interface Science*, v.341, p.311-319.
- NIH Consensus Conference. (1994) *H. pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Journal of the American Medical Association*, v.272, p.65-69.
- Nishizawa, T., Suzuki, H., Suzuki, M., Takahashi, M. and Hibi, T. (2012) Proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin versus proton pump inhibitor -amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v.51, p.114-116.
- Oh, H.S., Lee, D.H., Seo, J.Y., Cho, Y.R., Kim, N., Hwang, J.H., Park, Y.S., Lee, S.H., Shin, C.M., Cho, H.J., Jung, H.C. and Song, I.S. (2012) Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v.27, p.504-509.
- Park, C.S., Lee, S.M., Park, C.H., Koh, H.R., Jun, C.H., Park, S.Y., Lee, W.S., Joo, Y.E., Kim, H.S., Choi, S.K. and Rew, J.S. (2014) Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *American Journal of Gastroenterology*, v.109, p.1595-1602.
- Rimbara, E., Fischbach, L.A. and Graham, D.Y. (2011) Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, v.8, p.79-88.
- Shiota, S., Murakawi, K., Suzuki, R., Fujioka, T. and Yamaoka, Y. (2013) *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, v.7 p.35-40.
- Suerbaum, S. and Michetti, P. (2002) *Helicobacter pylori* infection, *New England. Journal of Medicine*, v.347, p.1175-1186
- van der Voort, P.H.J., van der Hulst, R.W.M., Zandstra, D.F., van der Ende, A., Geraedts, A.A.M. and Tytgat, G.N.J. (2000) In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to, and in vivo suppression by, antimicrobials used in selective decontamination of the digestive tract. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.46, p.803-805.
- Warren, J.R. and Marshall, B.J. (1983) Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*, v.321, n.8336, p.1273-1275.
- World Gastroenterology Organisation global guideline. (2011): *Helicobacter pylori* in developing countries. *Journal of Digestive Diseases*, v.12, p.319-326.