

한국인 소아에서 분리한 *Helicobacter pylori* 균주의 항균제 내성률

울산대학교 의과대학 서울아산소아청소년병원 소아청소년과, *서울아산병원 진단검사의학과

김유미 · 이연주 · 오석희 · 성흥섭* · 김미나* · 김경모

Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated from Korean Children

Yoo Mi Kim, M.D., Yeoun Joo Lee, M.D., Seak Hee Oh, M.D., Heungsup Sung, M.D.*,
Mi-Na Kim, M.D.* and Kyung Mo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, *Department of Laboratory Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* is one of the critical factors in failure of eradication therapy. The purpose of this study was to evaluate antimicrobial resistance of *H. pylori* in Korean children.

Methods: Gastric mucosal specimens for *H. pylori* were obtained from children with dyspepsia who were cared for at Asan Medical Center Children's Hospital in Seoul, Korea between 2003 and 2009. Antimicrobial resistance tests were performed using the disk diffusion method for clarithromycin and amoxicillin and the E-test for metronidazole and tetracycline. Most children with *H. pylori* infections were treated using triple therapies.

Results: Thirty-three children had positive *H. pylori* cultures, although a resistance test was only performed in 28 patients. Resistant strains were found in 9 children (32.1%). The resistance rates to clarithromycin and metronidazole were 25% and 17.8%, respectively. There was no resistance to amoxicillin or tetracycline. The resistance rates decreased from 44.4% (2003~2006) to 26.3% (2006~2009) during the study period.

Conclusion: Korean children demonstrated relatively high antimicrobial resistance to *H. pylori* in this study. However, there was a temporarily decreasing trend during the study period. A larger multi-regional study may be needed to determine the optimal antimicrobial treatment for pediatric patients infected with *H. pylori*. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 14: 45~51**)

Key Words: *Helicobacter pylori*, Antimicrobial resistance, Korea, Children

접수 : 2010년 8월 13일, 수정 : 2010년 9월 8일, 승인 : 2010년 9월 8일

책임저자 : 김경모, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 서울아산어린이병원 소아청소년과

Tel: 02-3010-3380, Fax: 02-473-3725, E-mail: kmkim@amc.seoul.kr

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 그람 음성 만곡형 막대균으로 감염된 모든 인간에서 만성 위염을 일으키며, 일부의 환자에서는 소화성 궤양을 유발하며, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종, 위암의 발생 원인으로 알려져 있다^{1,2)}. *H. pylori*의 감염은 흔히 소아에서 시작되며³⁾, 때로는 영아에서 보고되기도 한다⁴⁾. 소아의 *H. pylori* 감염의 특징은 성인에 비하여, 일부에서는 정상 조직 소견을 보일 정도로 위염의 정도가 약하고, 소화성 궤양 또한 드문 것으로 보고되어 있다^{5~8)}. 그러나 일단 감염이 되면 치료를 하지 않을 시 감염이 지속된다는 점⁹⁾, 감염 획득이 대부분 소아에서 이뤄진다는 점, 따라서 성인에서 주로 발생하는 *H. pylori* 감염 연관 질환이 소아기에 시작된 장기적인 감염에서 초래되므로 *H. pylori* 소아 감염 환자를 치료하는 방침이 성인과 다를 수 있다. 하지만 현재 소아에서 추천되는 제균 치료는 성인과 유사하여 *H. pylori* 감염이 있는 소화성 궤양이 있고¹⁰⁾ 그 외 미국 소아소화기 영양학회서는 MALT 림프종과 장형화생이 동반된 위축성 위염에서 치료를 권고하고 있다¹¹⁾. 더 많은 후속 연구들이 필요하기는 하지만 Kim 등¹²⁾은 국내 소아 연구에서 *H. pylori* 감염된 환자에서 이미 세포 증식의 증가가 일어나고 경도이기는 하지만 적지 않은 환자에서 위축성 및 장형화생의 변화가 이미 소아기에서도 나타나는 것을 보고하였고 이를 바탕으로 감염된 모든 소아에서 제균의 필요성을 제시한 바 있다.

H. pylori 감염에 대해 권장하고 있는 치료는 프로톤 펌프억제제(Proton pump inhibitor, PPI)와 amoxicillin (AMX), clarithromycin (CLR), metronidazole (MTZ) 중 2제를 택한 삼제 병합요법으로^{10,11)} 성인에서는 70~80%의 제균율을 보이고 있으나 소아에서는 PPI 근간의 삼제요법 제균율에 대한 대규모 임상 시험이 적다. 또한 *H. pylori* 감염의 제균 치료에 있어서 항균제 내성은 순응도와 함께 치료 실패의 중요한 원인으로 알려져 있다.

Choi 등¹⁰⁾은 국내 소아들을 대상으로 PPI와 AMX, CLR, MTZ를 포함한 삼제 병합요법의 치료 효과를 보고한 바가 있다. 하지만 제균 실패의 주요한 원인으로

알려져 있는 항균제의 내성에 대한 연구를 포함하지 못하였다. 따라서 저자들은 이에 대한 후속 연구로서 *H. pylori* 배양 검사에서 감수성 검사를 확인한 28명의 환아들의 항균제 감수성 결과를 보고하여 최근 소아에서의 항균제 내성 현황을 알아보아 항균제 선택에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 7월부터 2009년 4월까지 5년 9개월 동안 상복부 통증으로 내원하여 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 환자 중 유문동 생검 조직 배양검사에서 *H. pylori*가 동정된 환자 33명의 기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

1) 감수성 검사: CLR과 AMX의 감수성 검사는 디스크 확산법으로 시행하였다^{13,14)}. 2.0 McFarland에 맞춘 균액을 5% 면양혈액 Mueller-Hinton 배지(Becton Dickinson, Cockeysville, Md. USA)에 면봉으로 퍼 바른 후 10 μ g CLR 디스크(OXIOID, Basingstoke, UK)와 15 μ g AMX 디스크(OXIOID)를 배지 한 장당 하나씩 놓았다. 미호기성 상태에서 37°C, 72시간 배양한 후 억제대의 지름을 측정하였다. CLR (10 μ g disk)은 21 mm 이하, AMX (15 μ g disk)는 25 mm 이하를 감수성으로 판정하였다¹³⁾. MTZ와 tetracycline (TC)의 감수성 검사는 같은 방법을 통한 Epsilometer test (E-test; AB Biodisk, Solna, Sweden)에서의 최소억제농도(MICs)로 시행하였으며, MICs가 MTZ의 경우 8 μ g/mL 이하, TC의 경우 16 μ g/mL 이하일 때 감수성으로 판정하였다¹⁵⁾.

2) 제균 치료와 판정: 항균제는 감수성 결과에 따라 선택하는 것을 원칙으로 하였고 bismuth subsalicylate, AMX, MTZ (BAM) 또는 omeprazole 혹은 lansoprazole, AMX, CLR (OAC) 삼제요법을 경험적으로 시작하였다. 제균 치료의 판정은 제균 요법 최소 4주 후 13C-요소호기검사로 실시하였다. 치료 실패 시에는 항균제 감수성 결과를 확인하여 내성이 확인된 항균제를 제외하고 bismuth subsalicylate를 포함한 사제요법을 선택하였다. OAC는 AMX (50 mg/kg/day), CLR (15 mg/kg/day), PPI (1 mg/kg/day)를 2주간 투여하였고 BAM은 MTZ

(20 mg/kg/day), bismuth subsalicylate (8 mg/kg/day), AMX (50 mg/kg/day)로 2주간 투여하였다¹¹⁾.

결 과

1. 성별과 연령 분포

총 33명의 배양검사 양성인 환자에서 감수성 검사를 시행할 수 있었던 환자는 28명이었다. 28명 중 남자는 19명, 여자는 9명이었다. 평균 연령은 11.1세(3~15세)였고 이 중 10세 미만은 7명이었다(Table 1).

2. H. pylori 항균제 내성률

감수성 검사를 시행할 수 있었던 환자 28명 중 내성 균주를 보였던 환자는 9명(32.1%)으로 7명(25%)은 CLR에 내성을 보였고, 5명(17.8%)은 MTZ에 내성을 보였으며 3명(10.7%)은 CLR과 MTZ에 모두 내성을 보였다. TC와 AMX에 내성을 보인 균주는 없었다.

2003년 7월부터 2006년 5월까지 전반기와 2006년 6월부터 2009년 4월까지 후반기로 나누어 내성률을 살펴 볼 때 전반기에 *H. pylori* 내성을 보인 환자는 9명의 양성자 중 4명(44.4%), 후반기는 19명의 양성자 중 5명(26.3%)으로 통계적인 분석은 시행하지 못했으나 전반기 내성률이 높은 경향을 보였다. 이 중 각각의 항균제 내성률은 전반기에서는 4명 중 MTZ와 CLR 모두 내성을 보인 경우가 3명(33.3%), MTZ만 내성을 보인 경우가 1명(11.1%)으로 MTZ 양성률은 전체의 44%를, CLR 양성률은 33.3%를 보였고, TC와 AMX에 내성을 보인 균주는 없었다. 후반기에서는 MTZ와 CLR 모두 양성인 환자는 없었고 CLR 내성을 보인 경우가 4명(21.1%), MTZ 내성을 보인 경우가 1명(5.3%)이었으며,

마찬가지로 TC와 AMX에 내성을 보인 균주는 없었다. 각각의 항균제 내성률에 있어서도 전반기에서 후반기에 비해 MTZ와 CLR 모두에서 항균제 내성률이 높은 것을 비교할 수 있다(Table 2). 후반기의 경우 MTZ 내성은 44%에서 5.3%로 큰 감소를 보였고 CLR 경우 내성률이 33.3%에서 21.1%로 감소되었으나 여전히 20% 이상으로 높았다.

3. H. pylori 제균 치료 후 추적 관찰

제균 치료 4주 후 요소 호기 검사를 통해 치료 효과를 확인할 수 있었던 환자는 총 20명(71.4%)으로 이 중 내성 균주를 가진 환자는 9명이었다. 각각의 내성에 따라 제균 효과가 다르게 나타났는데 CLR과 MTZ에 모두 내성을 보인 경우는 3명으로 OAC, BAM 삼제 요법 모두 실패하였고 omeprazole, amoxicillin, moxifloxacin을 사용한 2명은 모두 제균에 성공하였다(Table 3).

CLR 내성을 보인 4명은 OAC 또는 AOM 사용 시 모든 환자에서 제균에 실패하였고, BAM을 선택한 1명과 사제요법을 선택한 2명 모두 제균에 성공하였다. MTZ

Table 2. Resistance Rates of Antibiotics in *Helicobacter pylori* Infection (July 2003~April 2009)

	2003 July~ 2006 May (n=9)	2006 June~ 2009 April (n=19)
Resistance rate (n, %)	4 (44.4)	5 (26.3)
CLR+/MTZ- (n, %)	0	4 (21.1)
CLR-/MTZ+ (n, %)	1 (11.1)	1 (5.3)
CLR+/MTZ+ (n, %)	3 (33.3)	0

Amoxicillin and tetracyclin have no resistant strain, CLR: clarithromycin, MET: metronidazole, -: susceptible, +: resistant.

Table 1. Age, Gender and Geographical Distribution of Patients according to Antimicrobial Resistance

		CLR-/MET- (n=19, 67.9%)	CLR+/MET- (n=4, 14.3%)	CLR-/MET+ (n=2, 7.1%)	CLR+/MET+ (n=3, 10.7%)
Age (%) (yrs)	<10	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0
	10~15	15 (71.4)	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (14.3)
Sex	Male	15 (78.9)	3 (15.8)	1 (5.3)	0
	Female	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)
Residence	Seoul	14 (70)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
	Other region	5 (62.5)	1 (12.5)	0	2 (25)

Amoxicillin and tetracyclin have no resistant strain, CLR: clarithromycin, MET: metronidazole, -: susceptible, +: resistant.

Table 3. Eradication Rate according to the Antimicrobial Resistance and Type of Treatment Modality

	CLR - /MET - (n=19, 67.9%)		CLR + /MET - (n=4, 14.3%)		CLR - /MET + (n=2, 7.1%)		CLR + /MET + (n=3, 10.7%)	
	Patient (n)	Eradication (n, %)	Patient (n)	Eradication (n, %)	Patient (n)	Eradication (n, %)	Patient (n)	Eradication (n, %)
OAC	8	7 (87.5)	2	0	2	2 (100)	2	0
BAM	2	1 (50)	1	1 (100)			2	0
OAM	1	0					1	0
BOAC	1	0						
BOAM	1	1 (100)	1	1 (100)			1	0
BOMC			1	1 (100)				
OAQ							2	2 (100)

Amoxicillin and tetracyclin have no resistant strain, CLR: clarithromycin, MET: metronidazole, -: susceptible, +: resistant, OAC: omeprazole + amoxicillin + clarithromycin, BAM: bismuth subsalicylate + amoxicillin + metronidazole, OAM: omeprazole + amoxicillin + metronidazole, BOAC: bismuth subsalicylate + omeprazole + amoxicillin + clarithromycin, BOAM: bismuth subsalicylate + omeprazole + amoxicillin + metronidazole, BOMC: bismuth subsalicylate + omeprazole + metronidazole + clarithromycin, OAQ: omeprazole + amoxicillin + moxifloxacin.

내성은 2명으로 OAC 삼제요법으로 모두 치료되었다 (Table 3).

4. 치료 순응도

CLR과 MTZ에 내성을 보이지 않았던 19명의 환아에서 8명이 추적관찰에 실패하였고, 요소 호기 검사를 통한 추적관찰은 되었으나 1차 제균 요법에 실패한 환아 4명 중 3명이 치료 기간 동안 약을 제대로 복용하지 않았다. 반면 내성 균주를 가진 환아들에서 치료 순응도는 좋았다. 치료 순응도가 좋지 않아 치료에 실패한 환아 3명은 치료 후 결과 관찰에서 제외하였다(Table 3).

고 찰

최근 보고된 국내에서 *H. pylori* 혈청학적 양성률은 15세 이하에서 17.2%, 16세 이상의 성인에서 66.9%로 전 인구의 46.6%로 알려져 있다¹³⁾. 1995년에서 2003년에 걸쳐서 PPI, AMX, CLR 7일 요법은 85% 정도 평균 제균율을 보였으나¹⁶⁾ 2003년 환자만을 대상으로 한 보고에서 75%로, 제균 치료의 효과가 감소 추세에 있을 가능성이 있다¹⁷⁾. *H. pylori* 감염의 제균 성공을 결정하는데에는 환아의 순응도와 더불어 항균제 내성이 중요한 요인이므로 항균제 내성 정도를 파악하는 것이 치료 실패를 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

현재 사용되고 있는 *H. pylori*의 항균제 감수성 검사법에는 한천 희석법, microdilution법, 디스크 확산법, E-test 등이 있다^{18~21)}. 1999년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서는 한천 희석법을 *H. pylori* 감수성 검사를 위한 표준법으로 제시하였고, CLR에 대한 감수성 판정기준을 설정하였으나²²⁾ AMX, MTZ, TC에 대해서는 아직 표준화된 판정기준이 없다¹⁴⁾. 한천 희석법은 인력과 비용이 많이 들어 임상적으로 편리하게 시행하는 데 한계가 있다고 알려져 있다. 이에 한천 희석법의 대안으로 디스크 확산법과 E-test에 대한 활발한 연구가 진행되고 있으며 2009년 국내 발표 자료에 따르면 CLR과 AMX에 대해 디스크 확산법과 한천 희석법은 좋은 상관관계를 보였다¹⁴⁾.

본 연구에서는 CLR, AMX의 경우 디스크 확산법을, TC, MTZ의 경우 E-test로 항균제 내성률을 확인하였다. E-test의 경우 디스크 확산법과 비슷한 원리로 배지에 *H. pylori*를 도말하고 그 위에 항균제를 희석시켜 함유한 띠를 얹어 항균제 농도에 따른 균의 성장여부를 판단한다. E-test는 *H. pylori* 균의 일상적인 항균제 감수성 검사로 가장 널리 이용되고 있다. E-test 띠의 가격이 비싼 단점도 있지만, 표준법과의 일치도가 우수한 것으로 알려져 있다^{23,24)}. 따라서, *H. pylori*에 대한 감수성 검사를 임상적으로 실시하려면 키트화 되지 않아 복잡한 한천 희석법보다 디스크 확산법이나 E-test가 임상검사

실에서 유용할 것으로 생각한다. 여러 연구에서 *H. pylori* 감수성 검사법을 비교하여 AMX, CLA는 변형액 체배지희석법, E-test, 디스크 확산법 등 세 가지 결과가 모두 일치함을 보고하였다^{13,24}.

우리나라에서는 2002년 자료에서 AMX에 대하여 0%, CLR 5.95%, MTZ 40.6%의 내성률을 보고하였고²⁵ CLR의 내성률은 1994년 2.8%에서 2003년 13.8%, 2005년 17.2%로 증가 추세를 보였고 MTZ 내성률은 2003년 66.2%, 2007년 33.3%로 보고되고 있다^{13,26~28}. 2007년 한 국내 보고에서는 *H. pylori*의 MTZ, CLR, AMX에 대한 내성률을 각각 34.7%, 16.7%, 11.8%로 보고하였다²⁹. 본 검사에서 CLR 내성률(25%)은 성인보다 높은 수치를 보였는데 CLR의 경우 교차내성으로 인하여 2차 치료로 다시 사용하기 어렵고 내성이 20%가 넘을 시 일차 제균 요법으로 사제요법 등을 고려해야 하므로 삼제요법 항균제 선택에 주의가 필요할 것으로 생각한다^{29~31}. 또한 전반기에 비해 후반기에 CLR 내성률은 33.1%에서 21.1%로 감소되었으나(Table 2) 여전히 높은 내성률을 보여 삼제요법 항균제 선택에 주의가 필요할 것으로 생각된다. 국외의 소아 *H. pylori* 항균제 감수성 결과 보고에 따르면 CLR의 내성률을 16.6~49.2%까지 보고하고 있으며^{32,33}, 소아에서 호흡기 감염에 대한 치료로 macrolide를 빈번하게 사용하기 때문인 것으로 생각한다.

실제 본 연구에서 치료 효과를 확인할 수 없었던 환자 8명과 제대로 약물 복용을 하지 않았던 환자 3명을 제외하여 치료 효과를 분석한 결과 OAC 삼제 요법은 CLR 내성을 보이지 않았던 환자에서 87.5%의 제균율을 보이고 MTZ 내성을 가진 군에서는 모두 제균 치료에 성공하였으나 CLR 내성을 가진 군에서는 모두 실패한 것을 확인할 수 있었다. 대신 BAM 삼제 요법이나 사제 요법의 경우는 CLR 내성을 가진 군에서 모두 성공하였다(Table 3).

특히 CLR, MET 모두에 내성을 가졌던 군에서는 quinolone 제제 사용 동의 후에 omeprazole과 amoxicillin, moxifloxacin으로 치료 하였을 때 모두 제균을 확인 하였다(Table 3).

본 연구에서 MTZ의 경우 17.9%의 내성을 보였고 전반기 44.4%에서 후반기 5.3%로 항균제 내성률이 크게 감소되었는데(Table 2) 메타분석에서 bismuth 중심 기

본 삼제 요법의 경우 MTZ 내성에 따른 제균 효과가 감수성 군주와 내성 군주에서 각각 89%, 64%로 차이를 보여 MTZ 내성 유무가 제균 결과와 연관성을 보임을 밝힌 바 있어 MTZ의 내성 정도를 파악하는 것이 의미가 있을 것으로 생각한다²⁶.

MTZ 내성은 여아에서 44.4%로 남아(5.3%)보다 높았는데(Table 2) MTZ의 경우 여성에서 트리코모나스, 아메바와 같은 진균 감염 시에 사용이 빈번하여 성인 여성에서의 내성률이 높는데²⁸ 소아에서도 이와 같은 성별 차이에 영향을 주는지 여부는 좀 더 살펴보아야 하겠다.

항균제 내성과 연령, 지역적 분포 관계를 살펴보았을 때 항균제 내성은 10세 이후에 다제 내성을 보이는 경우가 높아(14.3%) 연령 증가에 따른 항균제 복용 증가와 연관지어 생각해 볼 수 있겠다. 지역에 따른 항균제 내성률은 서울지역(30%)과 지방(37.5%)을 비교할 때 크게 차이가 없었다(Table 2).

본 연구는 *H. pylori* 제균 치료 효과를 판별하기 위한 요소 호기 검사가 가능하였던 환자의 수가 제한적이어서 항균제 감수성 결과에 따른 치료와 경험적 치료의 치료 효과를 비교하기에는 한계가 있었다. 또한 앞서 언급하였던 바와 같이 아직 검사 자체의 표준적인 기준에 대한 연구가 미흡한 바 있고, 가장 이상적인 방법으로 알려진 한천 희석법에 의한 내성률과 차이가 있을 수 있겠다.

소아에서의 *H. pylori* 유병률은 성인에 비해 높지 않으나 이화되어 있을 경우 치료의 필요성은 성인에 비해 훨씬 높은 것으로 생각한다. 다른 항균제에 비해 높은 CLR의 내성률에 대한 추이를 보았을 때 앞으로의 경험적 항균제 선택에 참고 자료로 사용할 수 있을 것이며, 소아에 있어서도 항균제 내성률의 감시와 보고는 치료에 효과적인 참고 자료가 될 수 있으므로 추가적인 연구가 활발하게 이루어져야 할 것이다.

요 약

목적: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 제균 치료의 적절한 항균제 선택의 기반이 되기 위해 소아에서 *H. pylori* 항균제 내성률을 알아보고자 하였다.

방법: 2003년 7월부터 2009년 4월까지 상복부 통증

으로 본원을 방문한 환자 중 위 문부 생검 조직 배양에서 *H. pylori* 가 동정된 균주를 대상으로 항균제 감수성 검사를 시행하였다. 감수성 검사는 clarithromycin과 amoxicillin은 디스크 확산법으로, tetracycline과 metronidazole은 E-test를 시행하였다. 치료 원칙은 감수성 결과가 확인 된 환자는 감수성 결과에 따라 항균제를 선택 하였고, BAM (bismuth subsalicylate, amoxicillin, metronidazole) 또는 OAC (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin)를 바탕으로 한 경험적 삼제요법을 택하였다. 치료 실패 시에는 bismuth (또는 bismuth subsalicylate)를 포함한 사제요법을 선택하였다.

결 과: 33명의 환자가 배양검사 양성을 보였고 28명의 환자에서 감수성 검사를 시행하였다. 이 중 항균제 내성을 보인 환자는 9명(32.1%)으로 그 중 7명(25%)이 clarithromycin 내성 균주를 보였고 5명(17.8%)이 metronidazole 내성 균주를 보였다. 대상이 적어 통계적인 분석을 하지 못하였으나 Clarithromycin과 metronidazole의 내성률이 시기적으로 감소하는 추세를 보였다.

결 론: 본 연구는 단일 병원에서 소수의 환아를 대상으로 이루어진 연구로 한계가 있으나, 간접적으로 국내 소아 환아에서 분리된 *H. pylori*의 균주에서도 높은 항균제 내성과 시기적으로 내성률이 변하는 것을 알 수 있었다. 따라서 소아 환자에서 적절한 항균제 선택을 제시하기 위한 보다 광범위한 연구가 필요한 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-9.
- 2) Dohil R, Hassall E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:378-94.
- 3) Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Epidemiol Rev 1991;13:42-59.
- 4) Gottrand F, Turck D, Vincent P. *Helicobacter pylori* infection in early infancy. Lancet 1992;340:495.
- 5) Rhee HS, Kim HS, Jang JJ, Seo JK. Endoscopic and pathologic analysis of pediatric *Helicobacter pylori* gastritis. Korean J of Gastroenterol 2000;36:10-9.
- 6) Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. N Engl J Med 1987;316:1557-61.
- 7) Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, Bullpitt P, Daskalopoulos G, Carrick J, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:120-5.
- 8) Gottrand F, Cullu F, Turck D, Vincent P, Michaud L, Husson MO, et al. Normal gastric histology in *Helicobacter pylori*-infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:74-8.
- 9) Langenberg W, Rauws EA, Houthoff HJ, Oudbier JH, van Bohemen CG, Tytgat GN, et al. Follow-up study of individuals with untreated *Campylobacter pylori*-associated gastritis and of noninfected persons with non-ulcer dyspepsia. J Infect Dis 1988;157:1245-9.
- 10) Choe YH. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. Korean J Pediatr 2004;47:235-9.
- 11) Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:490-7.
- 12) Kim KM, Oh YL, Ko JS, Choe YH, Seo JK. Histopathology and expression of Ki-67 and cyclooxygenase-2 in childhood *Helicobacter pylori* gastritis. J Gastroenterol 2004;39:231-7.
- 13) Sung HS, Chung HJ, Kim MN, Lee GH. Clinical usefulness of antimicrobial susceptibility test for *Helicobacter pylori*. Korean J Lab Med 2006;26:179-84.
- 14) Sung HS, Kang JO, Lee MA, Lee JW, Lee HK, Lee MK, et al. Clarithromycin and amoxicillin susceptibility testing of *Helicobacter pylori* by disk diffusion method. Korean J Clin Microbiol 2009;12:30-6.
- 15) Malfertheiner P, Me' graud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
- 16) Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2005;46:172-80.
- 17) Lee JH, Kim HY, Park JK, Sim JH, Kim JW, Hwang JH, et al. Current effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatment in primary care setting in Korea. Korean J Med 2003;65:422-5.
- 18) Murakami K, Nasu M. Drug sensitivity test for *Helicobacter pylori*. Nippon Rinsho 2002;60(Suppl 2):350-3.
- 19) Osato MS. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori*: sensitivity test results and their clinical relevance. Curr Pharm Des 2000;6:1545-5.

- 20) Smaill F. Antibiotic susceptibility and resistance testing: an overview. *Can J Gastroenterol* 2000;14:871-5.
- 21) Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu T, Maisawa S, Ozawa K, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2002; 40:649-53.
- 22) National Committee for Clinical Laboratory Standard. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: informational supplement. NCCLS document M100-S9. Wayne (PA): NCCLS, 1999.
- 23) Kim ES, Kang JO, Han DS, Park PW, Par IK, Choi TY. Comparison of modified broth microdilution method, E test, and disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Korean J Clin Pathol* 1998;18:559-64.
- 24) Kang JO, Han DS, Choi TY. Evaluation of four methods for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in routine practice. *Korean J Clin Microbiol* 2005;8:82-9.
- 25) Chung CH, Kim JJ, Kim YH, Rhee PL, Rhee JC, Graham DY, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *Korean J Helicobacter Res Prac* 2002;2:57-60.
- 26) Lee H, Kim JJ. Impact of metronidazole resistance on eradication rate for *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:142-5.
- 27) Lee HK, Chae HS, Kang JO, Lee MK, Sung HS, Kim MN, et al. Multicenter study for the frequency of 23S rRNA point mutations associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Korea. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:84-9.
- 28) Kim JM. Antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:337-49.
- 29) Chung WC, Lee KM, Paik CN, Lee JR, Jung SH, Kim JD, et al. Inter-departmental differences in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: a single center study. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:221-7.
- 30) Kim SJ, Kim JG, Jung K, Hong YH, Kim JH, Jung HR, et al. Antimicrobial resistance rate of *Helicobacter pylori* isolates and detection of mechanism of clarithromycin resistance. *Korean J Med* 2001;61:470-8.
- 31) Bang SY, Han DS, Eun CS, Kim JE, Ahn SB, Sohn JH, et al. Changing patterns of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:356-62.
- 32) Agudo S, Alarcón T, Cibrelus L, Urruzuno P, Martínez MJ, López-Brea M. High percentage of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from Spanish children. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:88-92.
- 33) Wewer V, Kalach N. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2003;8(Suppl 1):61-7.