

# 各国の未成年者の薬剤耐性ヘリコバクター・ピロリの頻度について：英文論文のレビューから

日山 亨<sup>1)</sup>, 吉原 正治<sup>1)</sup>

キーワード：薬剤耐性，ヘリコバクター・ピロリ，未成年者

Frequencies of antibiotic resistant *Helicobacter pylori* in children in each country:  
review of English literatures

Toru HIYAMA<sup>1)</sup>, Masaharu YOSHIHARA<sup>1)</sup>

Key words: antibiotic resistance, *Helicobacter pylori*, children

## I. はじめに

1983年に Marshall と Warren がヒト胃粘膜に感染するグラム陰性桿菌であるヘリコバクター・ピロリ（以下、ピロリ）を発見してから、35年以上が経過した。その間の様々な研究により、この菌が慢性胃炎、消化性潰瘍、胃 MALT リンパ腫、そして、胃癌の原因となっていることが明らかとなった<sup>1,2)</sup>。消化管疾患以外にも特発性血小板減少症や鉄欠乏性貧血等とも関係していることも明らかとなっている<sup>3)</sup>。現在、わが国では慢性胃炎などピロリ感染関連疾患を認める患者に対し、ピロリ感染診断、そして、ピロリ除菌治療が積極的に行われている。

ピロリ感染は衛生状態と密接に関係しているため、一般に先進国では感染率が低く、発展途上国では感染率が高い。しかも、発展途上国では抗菌薬使用の頻度が高いため、薬剤耐性ピロリの頻度が高いことが報告されている<sup>4)</sup>。

一方、わが国の大学では、近年、留学生数が増加し続けている。特に、広島大学も含め、東南アジア等の発展途上国からの留学生が多い。留学生のピロリ感染率は高く、しかも薬剤耐性ピロリが多いことが予想される。慢性胃炎や消化性潰瘍等に対し、留学生が、わが国でピロリ除菌治療を受けることも、これから増える可能性がある。留学生のピロリ除菌治療では、失敗する例も多いことが予想される。そのため、保健管理センターにピロリ除菌治療について留学生からの相談があることも考えられる。各国の未成年者の薬剤耐性ピロリの頻度についての情報があれば、説明の際の一助となろう。しかし、これまでのところ、各国の未成年者の薬剤耐性ピロリの頻度についてまとめた報告はほとんど見当たらない。そこで、今回、英文論文を検索し、各国の未成年者の薬剤耐性ピロリの頻度について、また、主な抗菌薬に対する薬剤耐性率の相関関係を検討したので報告する。

1) 広島大学保健管理センター

1) Health Service Center, Hiroshima University

著者連絡先：〒739-8514 東広島市鏡山1-7-1 広島大学保健管理センター

## II. 方法

Medline で各国の未成年者の薬剤耐性ピロリの頻度について検討した論文を検索し、データを抽出した。検索用語としては、“pylori”, “resistant”, “children”を用い、2010年1月以降に発表され、2019年9月末までに検索可能な英語論文とした(抄録は除く)。論文から、著者名、雑誌名、発表年、国(都市等)、検査年、患者年齢(最小-最大)、対象者(ピロリ感染者)数、対象者詳細、検査法、検査抗菌薬、耐性率を抽出した。

そして、各論文におけるクラリスロマイシン(CAM)耐性率とメトロニダゾール(MNZ)耐性率、CAM耐性率とアモキシシリン(AMPC)耐性率、MNZ耐性率とAMPC耐性率の相関係数をピアソンの相関係数検定を用いて計算した。0~±0.2未満をほとんど相関がない、±0.2~±0.4未満をやや相関がある、±0.4~±0.7未満を相関がある、±0.7~±0.9未満を強い相関がある、±0.9~±1.0を極めて強い相関があるとした。

## III. 結果

検索により91報認められた。タイトルおよび要約の内容から53報を除外し、最終的に37報を検討した(ブラジルからの2報は同じサンプルを使用した研究だったため1報とした)<sup>4-41)</sup>。これら37報における、地域別の各国の未成年者の薬剤耐性ピロリの頻度について表1に示す。

東アジアから4報、東南アジアから2報、中東から8報、ヨーロッパから17報、アフリカから1報、南アメリカから5報の合計37報であった。対象は2報を除いて、症状があり、胃内視鏡検査を施行した患児であった。1報は症状の有無にかかわらず、胃内視鏡検査を施行した患児を対象としたもの、1報は無症状の患児を対象としたものであった。検査法は大半(37報中30報(81.1%))、培養検査を用いていた。6報が胃生検材料を用いたPCRで検討し、1報は便材料を用いたPCRで検討していた。

CAM耐性について検討したものが36報、MNZ耐性について検討したものが26報、AMPC耐性

について検討したものが20報、レボフロキサシン(LVFX)耐性について検討したものが8報、テトラサイクリン(TET)耐性について検討したものが6報あった。他にシプロフロキサシン(CPFX)耐性、フルオロキノロン(FUR)耐性、アジスロマイシン(AZM)耐性について検討したものが2報ずつ、ゲンタマイシン(GM)耐性、エリスロマイシン(EM)耐性、モキシフロカシン(MFLX)耐性について検討したものが1報ずつ認められた。

CAM耐性は東アジアのいずれの報告でも20%以上、東南アジア(ただし、ベトナムだけ)では50%以上、ヨーロッパ・アフリカ・南アメリカでも概ね10%以上という報告が多かった。MNZ耐性は、東アジアは日本を除き25%以上、東南アジアでは30%以上、中東19.0%以上、ヨーロッパでは3.3~36.0%、アフリカ・南アメリカも4報中3報で37.0%以上であった。AMPC耐性は20報中14報(70%)で5%未満であった。

図1にCAM耐性率とMNZ耐性率の関係を示す。相関係数は0.39であり、やや正の相関が認められた。図2にCAM耐性率とAMPC耐性率の関係を示す。相関係数は0.34であり、やや正の相関が認められた。図3にMNZ耐性率とAMPC耐性率の関係を示す。相関係数は0.41であり、正の相関が認められた。

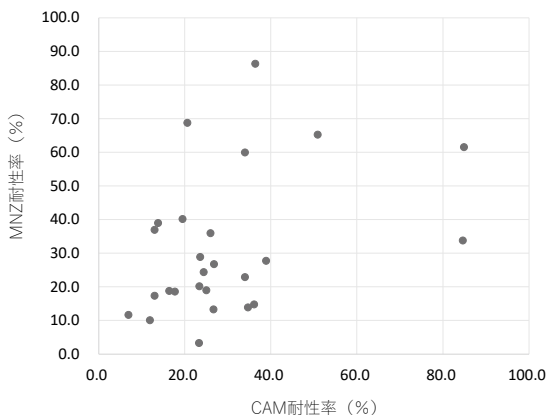


図1 CAM耐性率とMNZ耐性率の関係

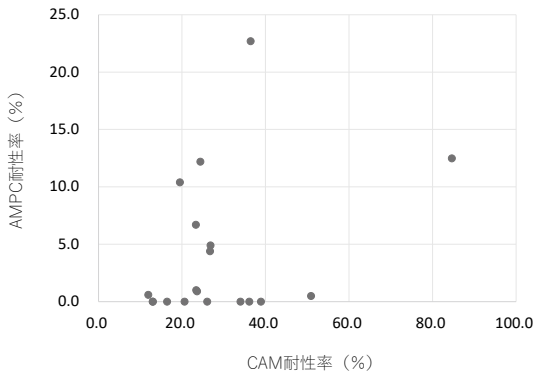


図2 CAM 耐性率と AMPC 耐性率の関係

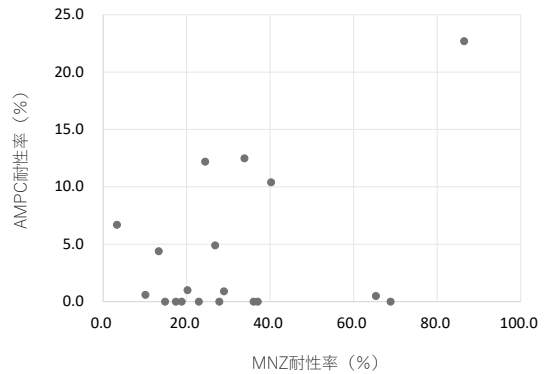


図3 MNZ 耐性率と AMPC 耐性率の関係

#### IV. 考察

現在、わが国ではピロリに対する一次除菌治療としてプロトンポンプインヒビター（もしくはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー）+AMPC+CAM、二次除菌治療としてプロトンポンプインヒビター（もしくはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー）+AMPC+MNZが医療保険の適用となっている。それ以外の抗菌薬を用いる場合は、全額、自己負担となる（自費診療）。つまり、自分に耐性ピロリ感染があるかどうかは、除菌治療にかかる費用を考える上でも重要である。

世界保健機構（WHO）は、2017年に、CAM耐性ピロリに対する抗菌薬に関する研究および開発の必要性が高いことを発表した<sup>42)</sup>。また、それに引き続いて、2018年に世界各地における耐性ピロリの頻度に関するメタアナリシスの結果が報告されている。それによると、65か国66,142菌株を用いた178の研究を検討したところ、アメリカ、東南アジアのCAM耐性が10%であること、また、ヨーロッパのLVFX耐性が11%であることを除き、全地域においてCAM、MNZ、LVFXの耐性率が15%を超えていた。この検討はピロリ耐性に関するすべての研究が含まれていた。そこで、今回、未成年者だけのデータをまとめてみた。

今回検討した未成年者のデータでも、CAMおよびMNZの耐性率が高いことが示された。未成

年者でもCAM耐性率が20%以上という国が多く、中国、ベトナムからは80%を超える報告があり、ペルーからもほぼ80%という報告もなされていた。MNZ耐性率も20%以上という国が多く、ブラジルから80%を超えるという報告がなされていた。60%以上という報告も中国、ベトナム、イランからなされていた。AMPC耐性率は比較的低かったが、イランから50%を超えるとの報告があり、10%を超える国も散見される。わが国からの報告でもCAM耐性率は36.1%と高い。CAMとMNZ、プロトンポンプインヒビター（もしくはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー）を用いた標準的なピロリ除菌治療の成功率が継続的に低下していることを裏付ける結果と思われる。WHOの警鐘があるように、薬剤耐性ピロリを増やさないようにし、また、新たな治療法に関する研究が望まれる。

CAM、MNZ以外でも、LVFX耐性率が10%を超えているとの報告が中国、ベトナムからなされ、ブラジルからは30%を超えているとの報告がなされていた。他の抗菌薬も耐性率は決して低くない。調べられている抗菌薬ではAMPCとLVFX耐性率が比較的低いといえよう。

今回、CAM、MNZ、AMPC耐性率のそれぞれの相関を調べてみたが、相関係数が0.34から0.41であり、正の相関が認められた。つまり、1つの抗菌薬に耐性があれば、他の抗菌薬に対しても耐性率が高いという傾向があるという結果であっ

表1 抗菌薬耐性ピロリの頻度に関する報告

文献番号	国(都市等)	検査年	年齢	対象者(ピロリ感染者)数	対象者詳細
東アジア					
4	台湾	2009-2018	0-18	41	有症状, 胃内視鏡検査施行
5	中国(杭州)	2012-2014	1-18	545	有症状, 胃内視鏡検査施行
6	中国(北京)	2009-2010	3-16	62	有症状, 胃内視鏡検査施行
7	日本(仙台)	1999-2007	4-18	61	有症状, 胃内視鏡検査施行
東南アジア					
8	ベトナム(ハノイ)	2005-2006	3-15	113	有症状, 胃内視鏡検査施行
9	ベトナム(ホーチミン)	2015-2016	3-15	136	有症状, 胃内視鏡検査施行
中東					
10	イラン(テヘラン)	NA	NA	100	有症状, 胃内視鏡検査施行
11	イラン(テヘラン)	2014-2015	3-16	32	有症状, 胃内視鏡検査施行
12	トルコ(クルッカレ県)	2016-2018	2-18	93	有症状, 胃内視鏡検査施行
13	トルコ(マニサ県)	2009-2014	4-18	175	有症状, 胃内視鏡検査施行
14	トルコ(アンカラ)	NA	3-18	53	有症状, 胃内視鏡検査施行
15	イスラエル	2013-2015	1-18	123	有症状, 胃内視鏡検査施行
16	イスラエル(ベタフ・ティクヴァ)	2005-2007	1-18	36	有症状, 胃内視鏡検査施行
17	イスラエル	2011-2012	7-17	76	有症状, 胃内視鏡検査施行
ヨーロッパ					
18	ヨーロッパ(9か国)	2009-2011	3-18	134	有症状, 胃内視鏡検査施行
19	スロベニア	2011-2014	1-18	107	有症状, 胃内視鏡検査施行
20	クロアチア(ザグレブ)	2001-2010	1-18	168	有症状, 胃内視鏡検査施行
21	ポーランド(ヴロツワフ)	2014	3-18	15	有症状, 胃内視鏡検査施行
22	ポーランド(ドルヌイ・シロンスク県)	2009-2013	1-18	214	有症状, 胃内視鏡検査施行
23	ポーランド	2009-2011	5-17	69	有症状, 胃内視鏡検査施行
24	スウェーデン(スコネ地方)	2005-2016	0-18	222	有症状他, 胃内視鏡検査施行
25	フランス	2010-2012	0-18	62	有症状, 胃内視鏡検査施行
26	ドイツ(シュトゥットガルト)	2002-2015	1-18	610	有症状, 胃内視鏡検査施行
27	ベルギー(ブリュッセル)	2011-2013	2-17	145	有症状, 胃内視鏡検査施行
28	ベルギー, フランス, イタリア	2007-2009	2-17	165	有症状, 胃内視鏡検査施行
29	オーストリア(ウィーン)	2007-2009	NA	96	有症状, 胃内視鏡検査施行
30	オーストリア(ウィーン)	2002-2008	0-21	153	有症状, 胃内視鏡検査施行
31	オーストリア(ウィーン)	2006-2009	NA	71	有症状, 胃内視鏡検査施行
32	スペイン(マドリード)	NA	<18	84	有症状, 胃内視鏡検査施行
33	ポルトガル	2013-2017	NA	30	有症状, 胃内視鏡検査施行
34	ポルトガル(リスボン)	2000-2009	0-18	387	有症状, 胃内視鏡検査施行
アフリカ					
35	アルジェリア	2006-2010	5-16	112	有症状, 胃内視鏡検査施行
南アメリカ					
36	ブラジル	NA	1-15	22	有症状, 胃内視鏡検査施行
37	ブラジル(サンパウロ)	2008-2009	3-20	77	有症状, 胃内視鏡検査施行
38,39	ブラジル(サンパウロ)	2008-2009	1-18	45	有症状, 胃内視鏡検査施行
40	コロンビア(ボゴタ)	2011-2012	3-17	62	有症状, 胃内視鏡検査施行
41	ペルー(サン・パブロ)	NA	6-14	49	無症状

\*CAM: クラリスロマイシン, MNZ: メトロニダゾール, AMPC: アモキシシリン, LVFX: レボフロキサシン, GM: ゲンタマイシン, TET: テトラサイクリン, CPFX: シプロフロキサシン, EM: エリスロマイシン, FUR: フルオロキノロン, MFLX: モキシフロキサシン, AZM: アジスロマイシン

\*\*NA: 記載なし

各国の未成年者の薬剤耐性ヘリコバクター・ピロリの頻度について：英文論文のレビューから

検査法	CAM 耐性	MNZ 耐性	AMPC 耐性	LVFX 耐性	GM 耐性	TET 耐性	CPFX 耐性	EM 耐性	FUR 耐性	MFLX 耐性	AZM 耐性
培養	26.8	26.8	4.9	9.8							
培養	20.6	68.8	0.0	9.0	0.0				0.0		
培養	84.9	61.6		13.7						15.1	87.7
培養	36.1	14.8	0.0								
培養	50.9	65.3	0.5								
培養	84.6	33.8	12.5	19.1		23.5					
胃生検 DNA-PCR	34.0	60.0									
培養			53.0			25.0	37.5	50.0	62.5		
胃生検 DNA-PCR	27.0										
胃生検 DNA-PCR	10.9										
胃生検 DNA-PCR	25.7										
培養	13.8	39.0									
培養	25.0	19.0									
培養	24.4	24.4	12.2			2.4					
培養	17.7	18.6									
培養	23.4	20.2	1.0	2.8		0.0					
培養	11.9	10.1	0.6								17.9
培養	38.9	27.8	0.0								
培養	26.0	36.0	0.0								
培養	13.0	17.4	0.0								
胃生検 DNA-PCR	20.7										
培養	32.2										
培養	23.6	28.9	0.9								
培養	6.9	11.7									
培養	16.4	18.8	0.0								
培養	16.7										
培養	34.0	22.9	0.0	0.0		0.9					
培養	45.1										
培養	57.1										
培養	23.3	3.3	6.7	0.0							
培養	34.7	13.9					4.6				
培養	13.0	37.0	0.0								
培養	36.4	86.4	22.7	31.8		22.7					
培養	19.5	40.2	10.4								
培養	26.7	13.3	4.4								
胃生検 DNA-PCR	8.0										
便中 DNA-PCR	79.6										

た。発展途上国では耐性菌が多い傾向が認められたが、発展途上国と言われている国々も、今後、経済発展とともに、耐性率に変化がみられるであろう。今後も、薬剤耐性ピロリに関する検討は必要と思われる。

保健管理センターに、留学生からピロリ除菌治療に関する相談があった場合は、薬剤耐性ピロリの頻度が高いため、除菌治療が一度では成功せず、場合によっては自費診療になる可能性も含め、説明しておくのがよいだろう。いずれにしても、薬剤耐性ピロリの増加は、医学上の問題の1つである。今回の検討でも、未成年者においても、すでに世界的に薬剤耐性ピロリの頻度が高いことが示された。薬剤耐性ピロリを作らないための抗菌薬の適正使用、また、そもそもピロリ感染を防ぐための衛生状況の改善が望まれる。

## 文献

- 1) Quach DT, Hiyama T, Gotoda T. Identifying high-risk individuals for gastric cancer surveillance from western and eastern perspective: lessons to learn and possibility to develop an integrated approach for daily practice. *World J Gastroenterol* 25: 3546-3562, 2019.
- 2) Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and CagA protein are associated with the response to antibacterial therapy in patients with *H. pylori*-positive API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer Sci* 2009: 1075-1081, 2009.
- 3) Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Helicobacter* 24 Suppl 1: e12636, 2019.
- 4) Lu HH, Lai FP, Sheu BS, et al. Increasing antimicrobial resistance to clarithromycin and metronidazole in pediatric *Helicobacter pylori* infection in southern Taiwan: a comparison between two decades. *Helicobacter* 24: e12633, 2019.
- 5) Shu X, Yin G, Liu M, et al. Antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* in children with upper gastrointestinal symptoms in Hangzhou, China. *Helicobacter* 23: e12481, 2018.
- 6) Liu G, Xu X, He L, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Beijing children. *Helicobacter* 16: 356-362, 2011.
- 7) Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. *Pediatr Int* 52: 187-190, 2010.
- 8) Nguyen TV, Bengtsson C, Yin L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in children in Vietnam in relation to antibiotic resistance. *Helicobacter* 17: 319-325, 2012.
- 9) Quek C, Pham ST, Tran KT, et al. Antimicrobial susceptibility and clarithromycin resistance patterns of *Helicobacter pylori* clinical isolates in Vietnam. *F100Res* 5: 671, 2016.
- 10) Pourakbari B, Mahmoudi S, Parhiz J, et al. High frequency of metronidazole and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Br J Biomed Sci* 75: 61-65, 2018.
- 11) Mahmoudi S, Mamishi S, Baner M, et al. *J Glob Antimicrob Resist* 10: 131-135, 2017.
- 12) Guven B, Gulerman F, Kacmaz B. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in a pediatric population in Turkey: a cross-sectional study. *Helicobacter* (in printing).
- 13) Cagen-Appak Y, Gazi H, Ayhan S, et al. Clarithromycin resistance and 23S rRNA gene point mutations of *Helicobacter pylori* infection in children. *Turk J Pediatr* 58: 371-376, 2016.
- 14) Kutluk G, Tutar E, Bayrak A, et al. Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: any advantage in clarithromycin-

- resistant strains? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26: 1202-1208, 2014.
- 15) Kori M, Yahav J, Berdinstein R, et al. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children and adolescents. *Isr Med Assoc J* 19: 747-750, 2017.
- 16) Zevit N, Levy I, Shmueli H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children. *Scand J Gastroenterol* 45: 550-555, 2010.
- 17) Perez A, Paritsky M, Nasser O, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to tetracycline, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in Israeli children and adults. *J Antibiotics* 67: 555-57, 2014.
- 18) Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naïve children. *Helicobacter pylori* 21: 106-113, 2016.
- 19) Butenko T, Jeverica S, Orel R, et al. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in *Helicobacter pylori* strains isolated from Slovenian children. *Helicobacter* 22: e12400, 2017.
- 20) Hojsak I, Kos T, Dumancic J, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in pediatric patients: 10 years' experience. *Eur J Pediatr* 171: 1325-30, 2012.
- 21) Gosciniak G, Biernat MM, Binkowska A, et al. Frequency of infection with *Helicobacter pylori* isolates of different antimicrobial profiles in children and adolescents: a preliminary study. *Adv Clin Exp Med* 26: 263-268, 2017.
- 22) Biernat MM, Iwanczak B, Binkowska A, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: a 13-year observational study in the Lower Silesian Region. *Adv Clin Exp Med* 25: 303-308, 2016.
- 23) Iwanczak BM, Borys-Iwanicka A, Biernat M, et al. Assessment of sequential and standard triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection in children dependent on bacterial sensitivity to antibiotics. *Adv Clin Exp Med* 25: 701-708, 2016.
- 24) Jansson L, Agrdh D. Prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in children living in South of Sweden: a 12-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 54: 838-842, 2019.
- 25) Kalach N, Gosset P, Dehecq E, et al. Usefulness of gastric biopsy-based real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61: 307-312, 2015.
- 26) Regnath T, Raেকে O, Enninger A, et al. *Helicobacter pylori* isolates obtained from children and adolescents between 2002-2015 in Southwest Germany. *Helicobacter* 22: e12327, 2017.
- 27) Kotilea K, Mekhael J, Salame A, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter* 22: e12382, 2017.
- 28) Bontems P, Kalach N, Oderda G, et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53: 645-650, 2011.
- 29) Vecsei A, Innerhofer A, Graf U, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates in children upon susceptibility testing based on noninvasive stool polymerase chain reaction versus gastric tissue culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53: 65-70, 2011.
- 30) Vecsei A, Kipet A, Innerhofer A, et al. Time trends of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in children living in Vienna, Austria. *Helicobacter* 15: 214-220, 2010.
- 31) Vecsei A, Innerhofer A, Binder C, et al. Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin

- susceptibility testing in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 309-312, 2010.
- 32) Aguilera-Correa JJ, Urruzuno P, Barrio J, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and the genotypes of resistance to clarithromycin and the heterogeneous genotype to this antibiotic in biopsies obtained from symptomatic children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 87: 150-153, 2017.
- 33) Silva GM, Silva HM, Nascimento J, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in a pediatric population. *Helicobacter* 23: e12528, 2018.
- 34) Oleastro M, Cabral J, Ramalho PM, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicenter study over a 10 year period. *J Antimicrob Chemother* 66: 2308-2311, 2011.
- 35) Moubri M, Kalach N, Larras R, et al. Adapted first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Algerian children. *Ann Gastroenterol* 32: 60-66, 2019.
- 36) Guo C, Liu F, Zhu L, et al. Analysis of curable microbiota present in the stomach of children with gastric symptoms. *Braz J Microbiol* 50: 107-115, 2019.
- 37) Ogata SK, Godoy AP, da Silva Patricio FR, et al. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56: 645-648, 2013.
- 38) Garcia GT, Aranda KR, Goncalves ME, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and *cagA*, *vacA*, *iceA2*, and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian children. *J Clin Microbiol* 48: 4266-4268, 2010.
- 39) Scaletsky IC, Aranda KR, Garcia GT, et al. Application of real-time PCR stool assay for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in Brazilian children. *Helicobacter* 16: 311-315, 2011.
- 40) Rosero YL, Arevalo-Jaimes BV, Delgado MP, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance in strains from symptomatic Colombian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 67: 601-604, 2018.
- 41) Aguilar-Luis MA, Palacios-Cuervo F, Espinal-Reyes F, et al. Highly clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children from a rural community of Cajamarca-Peru. *BMC Res Notes* 11: 809, 2018.
- 42) World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development new antibiotics (2017). [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)