인천지역에서 9년간 헬리코박터 제균율의 연도별 변화

김부경, 김준성, 김병욱, 지정선, 최 황, 박성민

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과학교실 소화기내과

Annual Eradication Rates of *Helicobacter pylori* Infection over 9 Years in Incheon

Boo Gyoung Kim, Joon Sung Kim, Byung-Wook Kim, Jeong Seon Ji, Hwang Choi, Sung Min Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Background/Aims: Failure of *Helicobacter pylori* eradication has increased over the past decade and is related to increased anti-biotic resistance. The aim of this study was to estimate the eradication rates of *H. pylori* infection over the past 9 years in a single center.

Materials and Methods: From 2004 to 2013, a total of 5,715 patients were diagnosed with *H. pylori* infection and were prescribed first line triple regimens. 2,482 patients underwent tests for assessment of eradication by ¹³C-urea breath test, rapid urease test or histopathological examinations.

Results: The overall eradication rate of first line triple regimen was 80.4% and continually decreased during the study period ($P=0.011$). Among the triple regimens, the eradication rate of two-week and one-week regimens were 90.1% and 79.3%, each. The two-week regimen was superior to the one-week regimen ($P=0.000$). The overall eradication rates of second line quadruple regimen was 91.4% and there was no significant decrease in the annual eradication rates ($P=0.708$). The overall eradication rates of both first line and second line therapy were 81.9% and decreased gradually during the study period ($P=0.011$). Multivariate analysis revealed sex, age, type of proton pump inhibitor, and duration of eradication to be associated with eradication failure.

Conclusions: The eradication rates of first line triple regimen has decreased gradually; however, the eradication rates of second line regimen remains unchanged. Triple regimens of two-weeks seem to be better than one. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2015;15:103-107)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Disease eradication

서 론

*Helicobacter pylori*는 만성위염, 위궤양, 위암 및, 변연부 B 세포 림프종의 주요한 원인으로 알려져 있다.¹⁻³ 우리나라에서는 1998년 대한헬리코박터·상부위장관 학회에서 진단 및 치료 가이드라인을 제정한 이후 2009년, 2013년에 두 번째, 세 번째 가이드라인이 발표되었다.⁴⁻⁶ 현재 국내 가이드라인에서는 1차 치료로, proton pump inhibitor (PPI)와 amoxicillin 1.0 g, clarithromycin 500 mg을 하루에 2회 병합하여 1~2주간 투여하는 삼제요법을 제시하고 있다. 그러나 국내, 국외 모두 항생제 내성 증가에 따라 삼제요법의 제균율이 저하되고 있으며 외국의 경우에는 clarithromycin 내성률이 높은 지역에서는

삼제요법을 사용하지 않을 것을 권고하고 있다.⁷ 국내에서 clarithromycin 내성률은 26.3~38.5%로 높게 보고되고 있으며, 이 외에도 metronidazole 내성률은 19.2~35.8%, levofloxacin 내성률은 23.2~34.6%로 측정되고 있다.⁸⁻¹¹ 이러한 내성률의 증가로 인해 국내에서도 삼제요법의 제균율은 감소하고 있는 것으로 보고되고 있으나,¹² 경북지역에서 시행한 조사에서는 최근 13년간의 연도별 제균율 변화는 없는 것으로 보고되고 있다.¹³ 이로 미루어 볼 때 clarithromycin 내성률과 그에 따른 삼제요법의 제균율은 지역에 따라서 차이를 보이는 것으로 생각된다. 이에 본 저자들은 인천지역의 단일기간에서 9년간 삼제요법의 제균율 추이 변화를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2013년 12월까지 인천성모병원에 내원하여 *H. pylori* 제균 요법으로 삼제요법을 처방받았던 5,715명

Received: January 6, 2015 Accepted: April 16, 2015

Corresponding author: Joon Sung Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-32-510-5052, Fax: +82-32-510-5987, E-mail: kijoons@catholic.ac.kr

Copyright © 2015 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

중 제균 결과를 확인할 수 없었던 환자 1,453명, 상부위장관 내시경검사를 통한 *H. pylori* 감염이 확인되지 않은 환자 72명, 18세 미만인 환자 8명, 복용기간이 명확하지 않거나 90% 이상 복용하지 않았던 환자 1,700명을 제외한 2,482명을 대상으로 후향적으로 시행되었다.

2. 방법

1) *H. pylori* 1차 제균 요법

일차 제균 치료로 PPI (rabeprazole 20 mg, esomeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, omeprazole 20 mg 또는 lansoprazole 30 mg)와 amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루에 2회 용법으로 1주 또는 2주간 투여하였다.

2) *H. pylori* 감염의 판정

상부위장관 내시경검사를 통하여 전정부와 체부에서 조직을 얻어 신속요소분해효소검사를 시행하거나, 전정부, 체부 각각에서 두 번씩 얻은 조직을 modified Giemsa 또는 Warthin-Starry 염색을 통해 *H. pylori* 유무를 관찰하였다. 이 검사들 중 어느 한 가지라도 양성이면 *H. pylori* 감염 양성으로 판정하였다.

3) 제균 판정 및, 순응도

제균 판정은 제균 치료 종료 후 최소 4주 이상부터 6개월 이내 ^{13}C -요소호기검사, 신속요소분해효소검사, 또는 조직검사를 시행하여 modified Giemsa 또는 Warthin-Starry 염색을 시행하였으며, 이 중 하나라도 양성이 나올 경우 제균 실패로 판정하였다. 환자가 제균 치료 이후 외래 내원하였을 시 부작용 여부와 복용의 순응도를 조사하였다.

4) *H. pylori* 2차 제균 요법

1차 제균 요법의 제균 실패로 판정된 환자는 2차 제균 요법으로 PPI (rabeprazole 20 mg, esomeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, omeprazole 20 mg 또는 lansoprazole 30 mg) 1일 2회, metronidazole 500 mg 1일 3회, bismuth 120 mg 1일 4회, tetracycline 500 mg 1일 4회를 1주간 유지하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 연도별 제균율의 변화는 로지스틱 회귀 분석(logistic regression model)을 이용하여 분석하였으며 1주와 2주 치료의 제균율 비교는 카이제곱 검정(chi-square test)을 사용하였다. 제균 실패 요인에 관하여 단변수와 다변수 분석을 시행하였으며 통계 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 환자 특성

2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 *H. pylori* 감염 판정을 받고 삼제요법 처방받은 환자는 5,715명이었으며 상부위장관 내시경검사를 통해 *H. pylori* 감염이 확인된 18세 이상의 90% 이상 순응도를 보인 환자 2,482명을 분석하였다. 남성은 1,382명(55.7%)이었으며 여성은 1,100명(44.3%)이었고 평균 연령은 54.3세였다. 삼제요법을 1주간 치료 받은 환자는 2,230명(89.8%), 2주간 치료 받은 환자는 252명(10.2%)이었다 (Table 1).

2. 삼제요법의 연간 제균율

2004년 90.2%에서 2013년 77.0%로 통계적으로 유의하게 연도에 따른 삼제요법의 제균율이 감소되고 있었으며 삼제요법의 전체 제균율은 80.4%였다($P=0.011$; Table 2, Fig. 1).

3. 삼제요법의 치료 기간에 따른 제균율

삼제요법으로 1주간 치료한 환자의 전체 제균율은 79.3%였으며 연도에 따른 감소 추세는 없었고($P=0.337$) 2주간 치료한 환자의 전체 제균율은 90.1%였으며 연도에 따른 감소 소견은 없었다($P=0.562$; Table 2, Fig. 1). 기간에 따른 전체 제균율

Table 1. Baseline Characteristics of the Patient Treated with First Line Triple Regimen (n=2,482)

Baseline characteristic	Patient no. (%)
Sex	
Male	1,382 (55.7)
Female	1,100 (44.3)
Age (mean, yr)	54.3
Endoscopic diagnosis	
GU	675 (27.2)
DU scar	561 (22.6)
DU	420 (16.9)
GU scar	407 (16.4)
Gastritis	179 (7.2)
GU+DU	156 (6.3)
EGCa	33 (1.3)
Adenoma	31 (1.2)
AGCa	8 (0.3)
Duodenitis	7 (0.3)
MALToma	5 (0.2)
Eradication duration (wk)	
1	2,230 (89.8)
2	252 (10.2)

GU, gastric ulcers; DU, duodenal ulcers; EGCa, early gastric cancer; AGCa, advanced gastric cancer; MALToma, marginal zone B cell lymphoma.

Table 2. The Eradication Rates of *Helicobacter pylori* from 2004 ~ 2013

	Total	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	P value
1st therapy												0.0114
Failure	487 (19.62)	10 (9.80)	10 (13.70)	34 (19.65)	39 (19.60)	50 (19.01)	73 (19.36)	72 (19.78)	78 (21.14)	65 (20.38)	56 (23.05)	
Success	1,995 (80.38)	92 (90.20)	63 (86.30)	139 (80.35)	160 (80.40)	213 (80.99)	304 (80.64)	292 (80.22)	291 (78.86)	254 (79.62)	187 (76.95)	
2nd therapy												0.7075
Failure	33 (8.62)	0 (0.00)	1 (20.00)	2 (8.33)	3 (10.00)	2 (4.55)	6 (10.53)	8 (12.70)	6 (9.84)	2 (4.35)	3 (6.38)	
Success	350 (91.38)	6 (100.00)	4 (80.00)	22 (91.67)	27 (90.00)	42 (95.45)	51 (89.47)	55 (87.30)	55 (90.16)	44 (95.65)	44 (93.62)	
1st + 2nd therapy												0.0114
Failure	520 (18.15)	10 (9.26)	11 (14.10)	36 (18.27)	42 (18.34)	52 (16.94)	79 (18.20)	80 (18.74)	84 (19.53)	67 (18.36)	59 (20.34)	
Success	2,345 (81.85)	98 (90.74)	67 (85.90)	161 (81.73)	187 (81.66)	255 (83.06)	355 (81.80)	347 (81.26)	346 (80.47)	298 (81.64)	231 (79.66)	
1-week with 1st therapy												0.5373
Failure	462 (20.72)	8 (15.09)	7 (16.28)	29 (22.83)	33 (20.37)	47 (20.43)	67 (19.59)	72 (20.81)	78 (21.14)	65 (20.63)	56 (23.05)	
Success	1,768 (79.28)	45 (84.91)	36 (83.72)	98 (77.17)	129 (79.63)	183 (79.57)	275 (80.41)	274 (79.19)	291 (78.86)	250 (79.37)	187 (76.95)	
2-week with 1st therapy												0.5620
Failure	25 (9.92)	2 (4.08)	3 (10.00)	5 (10.87)	6 (16.22)	3 (9.09)	6 (17.14)	0 (0.00)	NA	0 (0.00)	NA	
Success	227 (90.08)	47 (95.92)	27 (90.00)	41 (89.13)	31 (83.78)	30 (90.91)	29 (82.86)	18 (100.00)	NA	4 (100.00)	NA	

Data are presented as counts (percentages).

NA, not applicable.

P values represent test of trend across year coefficients in each logistic regression model.

Fig. 1. Changes in the eradication rates of triple therapy.

비교 시 2주 치료군이 1주 치료군에 비해 유의하게 제균율이 높았다($P=0.000$).

4. 사제요법의 연간 제균율

1차로 삼제요법을 시행한 후 치료 실패한 환자 중 bismuth, metronidazole, tetracycline과 PPI를 이용한 사제 요법으로 2차 치료를 받은 환자는 418명이었고 모든 환자는 1주간의 치료를 받았다. 이중 제균 여부를 확인할 수 있었던 환자는 383명이었고, 이들 전체의 제균율은 91.4%였으며 연도별 제균율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.708$; Table 2).

5. 삼제요법과 사제요법 전체의 제균율

1차 삼제 요법을 시행 받은 환자 2,482명과 1차 치료 실패 후 2차 사제요법을 받은 환자 중 제균 여부를 확인할 수 있었던 383명을 합한 2,865명의 제균율은 81.9%였으며 1차와 2차 치료 약제를 포함한 연도별 전체 제균율은 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P=0.011$; Table 2).

6. 제균 실패의 원인 분석

성별, 나이, 제균 년도, 내시경 소견, PPI 종류, 1차 치료 기간과 치료 실패간의 단변수 분석을 시행하였으며 단변수 분석에서 의미 있는 통계적 결과를 보인 요인에 관하여 다변수 분석을 시행하였다. 다변수 분석에서 제균 실패와 관련된 인자로는 남성, 60세 이상, pantoprazole의 사용, 제균 기간인 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

H. pylori 제균 치료의 1차 약제로는 삼제요법이 전세계적으

Table 3. Multiple Logistic Regression for Risk Factors Associated with Eradication

Risk factor	Odds ratio (95% CI)	P value
Sex (male <i>vs.</i> female)	1.48 (1.21~1.81)	0.0001
Age (≥ 60 yr <i>vs.</i> < 60 yr)	1.26 (1.03~1.55)	0.0281
Proton pump inhibitors	0.66 (0.48~0.90)	0.0091
Eradication duration (1 week <i>vs.</i> 2 weeks)	2.27 (1.44~3.58)	0.0004

Variables with $P \leq 0.05$ in simple logistic regression were included in the multiple logistic regression.

로 가장 많이 사용되어 왔다. 그러나 최근에 clarithromycin 내성 *H. pylori*의 증가로 인해 삼제요법의 제균율은 전세계적으로 감소하여 현재 많은 나라들에서는 삼제요법은 더 이상 일차 치료제로 권고되지 않고 있다.⁷ 국내에서도 clarithromycin 내성률은 높게 보고되고 있으나 최근 가이드라인에서는 아직까지 삼제요법을 1차 치료약제로 권고하고 있는데 이는 기존의 삼제요법을 대신할만한 월등한 요법이 없기 때문이다.¹⁴⁻¹⁶ 국내에서 삼제요법의 제균율은 지속적으로 감소한다고 알려져 있으나 연구에 따라서 삼제요법의 효과는 다르게 보고되고 있다. 경기도 지역 단일기관에서 시행되었던 조사에서 삼제요법의 제균율은 2001년 83.7%에서 2006년 81.8%까지 연도별 제균율은 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁷ 반면에 경기서부 단일 연구기관에서 1997년부터 2007년까지 11년간 조사한 제균율은 93.8%에서 83%까지의 감소를 보고하였다.¹⁸ 가장 최근에 대구, 경북 지역 다기관에서 13년간 조사한 제균율은 1999년 78.0%에서 2011년 79.3%로 감소 경향을 보이지 않았다.¹³ 이렇듯 지역에 따라서 삼제요법의 제균율은 다른 결과를 보이고 있으며 현재까지 인천지역에서 *H. pylori* 내성균에 대한 연구는 많지 않았으며, 인천지역의 삼제요법 제균율이 어떻게 변하고 있는지에 대한 연구도 없었다. 본 기관에서 2004년에서 2013년 사이의 1차 삼제요법의 제균율을 조사한 결과 2004년 90.2%에서 2013년 77.0%로 연도에 따라 통계적으로 유의하게 삼제요법의 제균율이 감소되고 있는 것으로 나타났다. Graham 등¹⁹과 Wu 등²⁰이 해당지역의 제균율을 통한 대략적인 항생제 내성률을 구하는 방법을 제시하고 있는데 이를 통해 구한 본 기관의 clarithromycin 내성률은 2004년 5.1%에서 2013년 23%로 증가한 것을 알 수 있었다.

최근 메타분석에서 삼제요법의 기간을 7일에서 14일로 연장했을 때 14일의 제균율이 7일보다는 높은 것으로 나타났으나,²¹ 국내 가이드라인에서는 제균 기간에 대해서는 명확한 결론을 제시하지는 않았는데 이는 7일과 14일의 제균율에서 상반된 결과들이 있었기 때문이다.^{22,23} 본 연구에서는 1주 치료 군의 전체 제균율은 79.3%, 2주 치료 군의 전체 제균율은 90.1%

로 통계적으로 유의하게 2주 치료 군의 제균율이 높음을 알 수 있었다.

2차 치료로 시행된 사제요법의 연간 제균율은 평균 91.4%였으며 연도별 제균율의 감소는 보이지 않아서 사제요법은 1차 삼제요법 실패 군의 치료에 아직까지 유용한 것으로 판단된다. 1차와 2차 약제로 치료 받았던 환자의 전체 제균율은 81.9%이며 연도별 제균율은 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 이는 1차 약제의 제균율이 점차적으로 감소해서 나타난 결과로 보인다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째로 후향적 연구였기 때문에 *H. pylori* 감염의 진단 및, 제균 확인을 위한 검사가 일정치 않았다. 두 번째로 항생제 내성 확인을 위한 *H. pylori* 배양 및, 최소억제농도(minimum inhibitory concentration) 검사 또는 polymerase chain reaction을 이용한 clarithromycin 내성 돌연변이 검사가 이루어지지 않았다. 세 번째로 인천지역 단일 기관에서 이루어진 연구이므로 인천지역 전체의 제균율 변화를 반영하지는 못할 것으로 생각된다. 마지막으로 제균율에 영향을 미치는 인자에 약물순응도가 중요한 것으로 알려져 있는데, 본 연구는 후향적 연구로 순응도를 정확히 측정하기 힘들었다는 점이 있었다.

본 연구 결과에 따르면 2004년부터 2013까지 9년간 인천지역에서의 1차 삼제요법의 제균율은 감소 추세를 보이고 있으며 삼제요법은 1주보다는 2주 치료 시 우월한 제균율을 보이고 있었다. 2차 사제요법의 제균율은 변화를 보이고 있지 않았으며 1차 제균 실패한 환자들에서 효과적인 것으로 나타났다.

REFERENCES

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998;316:1507-1510.
- Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-289.
- Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diag-

- nosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
8. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
9. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013;18:206-214.
10. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. J Clin Gastroenterol 2010;44:536-543.
11. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;57:221-229.
12. Heo J, Jeon SW. Changes in the eradication rate of conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2014;63:141-145.
13. Jung YS, Lee SH, Park CS, et al. Trends in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in Daegu and Gyeongsangbuk-do, Korea: multicenter study over 13 years. Korean J Gastroenterol 2014;63:82-89.
14. Qasim A, O'Morain CA. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(Suppl 1):24-30.
15. Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 1):31-37.
16. Byun YH, Jo YJ, Kim SC, et al. Clinical factors that predicts successful eradication of *Helicobacter pylori*. Korean J Gastroenterol 2006;48:172-179.
17. Na HS, Hong SJ, Yoon HJ, et al. Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and re-infection rate after successful eradication. Korean J Gastroenterol 2007;50:170-175.
18. Song JG, Lee SW, Park JY, et al. Trend in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in the last 11 years. Korean J Med 2009;76:303-310.
19. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:177-186; discussion e12-e13.
20. Wu JY, Liou JM, Graham DY. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014;8:21-28.
21. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603-609.
22. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Ann Intern Med 2007;147:553-562.
23. Sokwala A, Shah MV, Devani S, Yonga G. *Helicobacter pylori* eradication: a randomised comparative trial of 7-day versus 14-day triple therapy. S Afr Med J 2012;102:368-371.