최근 *Helicobacter pylori* 감염의 일차 제균 치료 성적: 단일 병원 경험

신승민, 임윤정, 윤여진, 강현우, 김재학, 이준규, 고문수, 이진호
동국대학교일산병원 소화기내과

Recent First Line Eradication Rate of *Helicobacter pylori* Infection: Single Center Experience

Seung Min Shin, Yun Jeong Lim, Yeo Jin Yoon, Hyoun Woo Kang, Jae Hak Kim, Jun Kyu Lee, Moon-Su Koh, Jin Ho Lee
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Background/Aims: For more than a decade, triple therapy (proton pump inhibitor, amoxicillin, clarithromycin) has been the first line eradication regimen for *Helicobacter pylori* infection in Korea. However, recent studies have proven that its' efficacy is no longer tolerable due to increased resistance of antibiotics. This study is aimed to investigate the current status of triple therapy, quadruple therapy and dual therapy as first line regimen for *H. pylori* infection in single medical center.

Materials and Methods: Medical records of patients who received urea breath test after first line eradication therapy from August 2011 to November 2014 were retrospectively analyzed. Patients were divided into three groups according to the first line treatment regimen; triple therapy (proton pump inhibitor (PPI) + clarithromycin + amoxicillin), quadruple therapy (PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole), dual therapy (PPI + amoxicillin).

Results: A total of 557 patients were reviewed and 429 patients (77.0%) had successful eradication. Among 511 patients who received triple therapy, the eradication rates were 77.1% (394 patients). Eradication rates were 95.2% among quadruple therapy group. Dual therapy group had exceptionally low eradication rates (60.0%).

Conclusions: Even though triple therapy has been recommended as first line regimen in Korea, eradication rates were below 80%. Quadruple therapy as first line regimen showed promising future reaching over 90% eradication rates. However, due to the small number of patients in our study, further studies are necessary to estimate usefulness of quadruple therapy as first line regimen. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2015;15:108-111)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication; Triple therapy; Quadruple therapy

서론

Helicobacter pylori 감염은 인체에서 만성위염, 소화성 궤양, 위암, 위점막연관 림프종 등을 일으킬 수 있으며, 제균 치료가 이들 질병의 발병을 낮출 수 있는 것으로 알려져 있다.¹ 그러나 최근 국내에서의 *H. pylori* 감염 유병률은 감소하고 있는 추세이나, 제균 치료 성적이 만족스럽지 못한 것으로 보고되고 있다.²⁻⁵ 제균 치료실패의 가장 흔한 원인은 항생제 내성이다. 현재 국내에서 *H. pylori* 감염의 일차 제균 치료로 3제요법(양성자펌프억제제, 아목시실린 1.0 g, 클라리스로마이신 500 mg

을 1일 2회 1~2주)을 권고하고 있다.²⁻⁵ 그러나 최근 메타 분석에서 80% 미만의 제균율을 보였으며, 그 주요 원인으로는 클라리스로마이신 항생제의 내성 증가를 꼽았다.²⁻⁷ 이에 저자들은 경기북부의 단일연구기관에서의 최근 3년간 *H. pylori* 일차 제균 치료 성적으로 3제요법, 4제요법(양성자펌프억제제, 비스무스, 메트로니다졸, 테트라사이클린)과 2제요법(양성자펌프억제제, 아목시실린)의 일차 제균 치료로서의 타당성을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 8월부터 2014년 11월까지 단일연구기관에서 위염, 소화성 궤양(십이지장궤양 반흔 포함), 조기 위암 등을 진단받고 신속요소호소검사(rapid urease test), 조직검사(Giemsa stain),

Received: February 8, 2015 Accepted: May 28, 2015

Corresponding author: Yun Jeong Lim
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea
Tel: +82-31-961-7133, Fax: +82-31-961-7753, E-mail: drlimyj@gmail.com

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.

요소호기검사(UBiT-IR 300; Otsuka Electronics, Tokushima, Japan) 중 하나에서 *Helicobacter pylori* 감염 양성으로 판정되어 제균 치료를 받고 4~6주가 지나 요소호기검사를 시행 받은 환자들의 의무 기록을 토대로 후향적으로 분석하였다. 요소호기검사를 시행한 총 1,008명의 환자 중 일차 제균 치료로 3제요법(511명) 7일~14일, 4제요법(21명) 14일, 2제요법(25명) 14일을 받은 환자들은 연구 대상에 포함되었으며, 일차 제균 치료가 아닌 경우(78명), 항생제 사용 기간이 다른 경우(57명), 항생제 조합이 다른 경우(179명), 항생제 용량이 다른 경우(99명), 제균 치료를 본원에서 시행하지 않은 환자의 경우(38명) 등은 대상에서 제외되었다. 본 연구는 동국대학교 일산병원 임상연구윤리위원회의 심의에서 승인되었다(IRB No. 2012-116).

2. 방법

3제요법은 에스오메프라졸 20 mg 혹은 란소프라졸 30 mg 혹은 판토프라졸 40 mg, 아목시실린 1.0 g, 클라리스로마이신 500 mg을 1일 2회 1~2주 사용하였으며, 4제요법은 판토프라졸 40 mg 혹은 란소프라졸 30 mg 1일 2회, 비스무스 600 mg 1일 2회, 테트라사이클린 500 mg 1일 4회, 메트로니다졸 500 mg 1일 3회를 2주 사용하였으며, 2제요법은 일라프라졸 10 mg 혹은 라베프라졸 10 mg, 아목시실린 500 mg 1일 4회를 2주간 사용하였다. *H. pylori* 제균치료는 소화성 궤양, 조기위암의 내시경적 절제술 후, 위 말트림프종(mucosa associated lymphoid tissue lymphoma), 만성위염으로 진단되고 기능성 소화불량, 위암 가족력 등의 이유로 강력히 제균 치료를 원하는 경우에 시행하였다. 환자들의 의무 기록을 토대로 성별, 연령, 소화기 기저 질환에 관한 정보를 조사하였으며(Table 1), 각 치료 군의 제균율을 구하였다(intention to treat analysis; Fig. 1).

3. 통계

연령은 평균과 표준편차로 기술하였으며, 그 이외의 자료는 환자의 수 또는 퍼센트로 기술하였다. Chi-square test, ANOVA test를 이용하여 환자의 특성을 분석하고 각 군을 비교하였다. P 값 0.05 이하를 통계적으로 유의하다고 정의하였으며, 통계적 유의성 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

Fig. 1. *Helicobacter pylori* eradication rate according to different treatment regimen. Triple therapy: esomeprazole 20 mg or lansoprazole 30 mg+amoxicillin 1 g+clarithromycin 500 mg bid for 7~14 days. Quadruple therapy: pantoprazole 40 mg or lansoprazole 30 mg bid+bismuth 600 mg bid+tetracycline 500 mg qid+metronidazole 500 mg tid for 14 days. Dual therapy: ilaprazole 10 mg or rabeprazole 10 mg+amoxicillin 500 mg qid for 14 days. bid, two times daily; qid, four times daily.

Table 1. Baseline Characteristics of Study Population

Characteristic	Triple therapy (n=511, 91.7%)	Quadruple therapy (n=21, 3.8%)	Dual therapy (n=25, 4.5%)	P value
Gender				0.306
Male	321 (62.8)	10 (47.6)	14 (56.0)	
Female	190 (37.2)	11 (52.4)	11 (44.0)	
Age (yr)	47.9±12.3	47.2±8.4	57.0±11.6	0.001
Underlying gastric disease				0.96
Peptic ulcer	440 (86.1)	15 (71.4)	14 (56.0)	
Gastritis	61 (11.9)	3 (14.3)	9 (36.0)	
Early gastric cancer	10 (2.0)	3 (14.3)	2 (8.0)	

Values are presented as n (%) or mean±SD.

Helicobacter pylori eradication therapy was executed among patients with peptic ulcer diseases, early gastric cancers, mucosa associated lymphoid tissue lymphomas, chronic gastritis with functional dyspepsias, and family history of gastric cancers.

결 과

1. 환자의 특성

평균 연령은 3제요법은 47.9 ± 12.3 세, 4제요법은 47.2 ± 8.4 세, 2제요법은 57.0 ± 11.6 세로 나타나 2제요법에서 통계적으로 유의하게 높은 연령대를 나타냈다($P=0.001$). 성별은 3제요법 남자 321명(62.8%), 4제요법 남자 10명(47.6%), 2제요법 남자 14명(56%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.306$). 모든 치료군에서 소화성 궤양이 가장 많았으며, 조기위암이 상대적으로 가장 적었으나 각군에서 기저 위 질환의 분포의 차이는 없었다($P=0.96$; Table 1).

2. 제균 치료성적

총 557명의 환자 중 429명이 제균 치료 후 77.0% 제균율을 보였다. 치료 군별로 3제요법을 시행한 군에서는 77.1% (394명/511명), 4제요법을 시행한 군에서는 95.2% (20명/21명), 2제요법을 시행한 군에서는 60.0% (15명/25명)의 제균율을 보였다(Fig. 1). 3제요법은 1주 332명, 2주 179명을 포함하여 총 511명의 환자가 치료를 받았으나 치료기간에 따른 제균율의 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 4제요법 제균율은 95.2%로, 기존의 3제요법, 2제요법보다 통계적으로 유의하게 높은 제균율을 보였다($P=0.018$).

고 찰

H. pylori 감염은 위염, 소화성 궤양, 위점막연관 림프종 발생의 주요 인자로 알려져 있다.¹ *H. pylori* 감염의 치료는 만성 위염의 진행을 막아 궁극적으로 위암 발생도 줄여줄 것으로 기

Fig. 2. *Helicobacter pylori* eradication rate of triple therapy according to treatment duration.

대되고 있다.^{1-5,8} 우리나라는 선진국과 비교하여 상대적으로 높은 *H. pylori* 감염률과 위암 발생률을 보인다.^{2-5,7,9} 본원에서 지난 3년간의 제균율 분석결과, 1차치료로 권고되는 3제요법은 7일 혹은 14일 그 기간에 상관없이 최근 국내 제균율 메타 분석과 유사한 80% 미만의 제균율을 보였다. 3제요법의 치료 기간에 따라 제균율의 차이가 크게 나타나지 않은 이유로는 클라리스로마이신 내성을 야기하는 *H. pylori*의 돌연변이가 제균 치료에 영향을 미쳐 전체 치료기간에 상관없이 두 군의 제균율이 유사하게 나타난 것으로 생각된다. 4제요법의 메트로니다졸과 테트라사이클린은 국내에서 내성률이 증가한다는 일부 보고는 있으나,¹⁰⁻¹³ 본원에서의 1차 치료로서의 제균율은 90%를 넘는 수치를 보였다. 다만 4제요법을 1차 치료로 시행한 환자의 수가 상대적으로 적었으며, 3가지의 항생제 조합을 사용하는 4제요법의 경우 일차 치료 실패 시 대체할 수 있는 적합한 제균 요법이 제안되어야 하겠다.

H. pylori 감염의 치료에 있어 항생제 감수성만큼 중요한 요소는 위 내 산도의 억제이다. 아목시실린, 클라리스로마이신과 같은 산에 취약한 항생제는 적절한 위 내 산도의 유지가 제균 치료에 있어 필수적이다.¹⁴⁻¹⁶ 따라서 고용량 양성자펌프억제제와 아목시실린을 조합한 2제요법은 위 내 산도를 6이상으로 유지하여 *H. pylori*의 증식을 막고, 국내에서 상대적으로 내성률이 낮은 아목시실린을 통해 제균율을 높이는 것에 그 주안점을 두고 있다.¹⁴⁻¹⁶ 표준 용량의 양성자펌프억제제와 아목시실린 조합은 이미 과거에 낮은 제균율을 보여, 고용량의 양성자펌프억제제 사용을 통해 충분한 위 내 산도 상승에 도달 및 유지하는 것이 중요하였다.^{6,8,9,14-20} 4제요법의 경우 총 21명 중 12명의 환자에서 쓴맛을 호소하였으며, 4명의 환자에서 설사를 호소하였으나, 2제요법의 경우 총 25명 중 6명의 환자가 복부 팽만감 및 소화장애를 호소하였으나 모든 환자가 약물을 끝까지 복용하였다.

본원에서 시행한 2제요법의 제균 성적이 낮은 이유로는 첫째, 아목시실린에 대한 국내 내성 증가로 인한 감염 치료실패 가능성, 둘째, 양성자 펌프억제제 4회 투여가 위내 산도를 충분히 6이상 유지하지 못했을 가능성, 셋째, 대상환자가 적어 CYP2C19 rapid metabolizer가 많이 포함되었을 가능성, 넷째, 2제요법은 대상 연령이 3제, 4제 요법군에 비해 통계적으로 유의하게 높아 여러 가지 이유(호흡기 감염, 요로 감염 등)의 항생제 노출로 인한 항생제 내성증가의 가능성 및 동반질환으로 인한 타 약제 복용으로 약제 순응도가 낮았을 가능성을 배제할 수 없다.^{6,8,9,14-19} 본 연구의 또 다른 제한점으로는 대상환자의 흡연 등에 대한 정보가 불분명하여 분석하지 못한 점이다.

2013년 개정된 대한상부위장관·헬리코박터 학회의 치료 가이드라인에서는 현재까지는 기존 3제요법과 클린다마이신에

내성이 있는 경우 비스무스 4제요법을 1차 제균 치료법으로 권고하고 있으나 국내외에서는 순차치료법이나 동시치료법, 맞춤형 치료법이 1차 제균 치료법의 대안으로 제시되고 있다, 그러나 순차치료법이나 동시치료법은 1차 제균 치료에 실패하였을 경우 대안이 없다는 문제점이 있으며, 맞춤형 치료는 아직까지 충분한 자료가 갖추어지지 못했다. 상대적으로 높은 제균 치료율을 보이는 4제요법은 일차 제균 치료로 높은 성적을 보여 한 국에서 일차 제균 치료로 4제요법의 타당성을 보기 위해 대규모 전향적 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. BMJ 1998; 316:1507-1510.
- Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of *Helicobacter pylori* infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. Korean J Gastroenterol 2010; 55:368-375.
- Choi YS, Cheon JH, Lee JY, et al. The trend of eradication rates of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: single center experience for recent eight years. Korean J Gastroenterol 2006;48:156-161.
- Kim KB, Kim YS. Recent trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy: focusing on first line treatment. Korean J HelicobacterUp Gastrointest Res 2014;14:237-241.
- 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.
- Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Gastroenterol Clin North Am 2010;39:465-480.
- Lee JH, Sung IK, Kim JH, et al. Impact of clarithromycin resistance on the outcome of standard triple *Helicobacter pylori* eradication therapy. Korean J HelicobacterUp Gastrointest Res 2010;10:14-20.
- 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.
- Kim SY, Jung SW, Kim JH, et al. Effectiveness of three times daily lansoprazole/amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Br J Clin Pharmacol 2012;73:140-143.
- 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.
- 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.
- Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. J Clin Gastroenterol 2006;40:683-687.
- Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2001;47:459-461.
- Attumi TA, Graham DY. High-dose extended-release lansoprazole (dexlansoprazole) and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infections. Helicobacter 2014;19:319-322.
- Graham DY, Javed SU, Keihanian S, Abudayyeh S, Opekun AR. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: studies from the United States. J Gastroenterol 2010;45:816-820.
- Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. World J Gastroenterol 2014;20:5283-5293.
- Park GT, Lee SH, Lee HL, et al. *Helicobacter pylori* eradication by high dose rabeprazole and amoxicillin dual therapy and influence of CYP2C19 genotype on eradication rate. Korean J HelicobacterUp Gastroenterol Res 2002;2:192-196.
- Ren L, Lu H, Li HY, et al. New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized study in Shanghai, China. J Dig Dis 2014;15:622-627.
- Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:743-749.
- Wu JY, Hsu PI, Wu DC, Graham DY, Wang WM. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent *Helicobacter pylori* eradication rate. Helicobacter 2014; 19:207-213.