Helicobacter pylori 제균치료 성공률의 변화에 대한 10년간의 후향적 연구

정경원, 성인경

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Ten Years Retrospective Study about *Helicobacter pylori* Eradication Rate

Gyung-Won Jeong, In-Kyung Sung

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Eradication of *Helicobacter pylori* is a main treatment of peptic ulcer disease. A triple therapy comprised of a proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin is the most commonly used treatment for *H. pylori* eradication. The eradication of *H. pylori* infection requires combination of antibiotics. However, development of antibiotic resistance is a major cause of treatment failure.

Materials and Methods: This study was to observe *H. pylori* eradication rate change for 10 years. From August 2005 to June 2014, a total of 4,891 patients with *H. pylori* infection were treated with standard *H. pylori* triple eradication therapy (proton pump inhibitor, amoxicillin, clarithromycin) and were analyzed by urea breath test.

Results: The overall rates of eradication with standard triple therapy was 82.8% (4,048/4,891). *H. pylori* eradication rates decreased from 92.2% in 2005 to 80.2% in 2014 ($P=0.037$).

Conclusions: This study shows that the overall rate of *H. pylori* eradication with standard triple therapy decreased meaningfully for 10 years. (Korean J *Helicobacter Up Gastrointest Res* 2015;15:112-116)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Standard triple therapy; Eradication rate

서론

*Helicobacter pylori*는 위 점막에 기생하는 그람음성 간균으로 전 인류의 50% 이상,¹ 국내 성인의 56%가 감염되어 있으며² 만성위염 및 소화성 궤양의 주요 원인으로 알려져 있고 1994년 세계 보건기구에 의해 class I의 암 유발 인자로 분류되었다. 제균 치료의 대상이 되는 경우 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 두 가지의 항생제를 병합하는 삼제요법을 일차 치료로 사용하는데, 초기 제균율이 90% 이상을 보였으나 최근에는 85% 미만으로 저하되고 있는 양상이다. 이는 *H. pylori*의 항생제 내성률이 증가하는데 기인하며 향후 제균율은 더욱 감소할 것으로 예상된다. 국내 *H. pylori* 유병률은 1998년 66.9%에서 2005년 59.6%로 감소하였고 재감염률도 PPI를 포함한 3제 요법이 사용된 후 4.4~6.0%에서 2008년 2.9%로 감

소하였다.³

따라서 국내 *H. pylori* 유병률과 재감염률이 모두 높기 때문에 제균 대상을 엄격히 국한해야 한다는 주장은 더 이상 설득력이 없다. 또한 *H. pylori*에 대한 항생제 내성의 증가로 인해 일차 치료의 성공률이 점차 감소하여 이에 대한 해결방안 마련이 필요하기 때문에 2009년 대한상부위장관·헬리코박터학회와 대한소화기학회에서 국내 연구 결과를, 분석하여 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료 가이드라인을 제시하였다.⁴

또한 *H. pylori*의 치료는 궤양의 재발 억제뿐 아니라 위암 예방을 위해서도 필요하다. 현재 가장 많이 사용하고 있는 *H. pylori* 제균 요법은 PPI를 중심으로 두 가지 항생제(amoxicillin, clarithromycin)를 병용하는 3제병합요법이 널리 시행되고 있다. 삼제요법 제균은 도입 당시에는 효과적이었으나 항생제 내성이 증가하면서 제균율이 감소하여 메타분석에서 제균율이 70~95%로 다양하게 보고되고 있다.⁵⁻⁷

국내에서도 1991년부터 1998년까지는 제균율이 90% 이상으로 보고되었으나 1998년에서 2003년까지의 여러 연구에서는 79.2~91.4% 정도를 보였고, 2003년 이후의 제균율은 77.6~87.2% 정도로 점차 감소하는 경향이다.⁵⁻⁷ *H. pylori* 제균에는

Received: February 10, 2015 Accepted: May 25, 2015

Corresponding author: In-Kyung Sung

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea

Tel: +82-2-2030-6181, Fax: +82-2-2030-6190, E-mail: 20050051@kuh.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.

환자의 연령, 성별, 약제의 순응도, 흡연 등 여러 가지 요인이 영향을 줄 수 있으나, 제균율 감소의 가장 큰 원인은 metronidazole, clarithromycin, amoxicillin 등 여러 항생제에 대한 *H. pylori* 내성률의 증가로 생각된다.

본 연구에서는 건국대학교병원에서의 2005년 8월부터 2014년 6월까지의 요소호기검사 데이터를 통해 *H. pylori* 제균치료를 변화시킬 필요성, 그 의미도 재고해 보고자 한다.

대상 및 방법

2006년 8월부터 2014년 6월까지 건국대학교병원에서 제균 치료 후 제균 여부를 확인하기 위해서 요소호기검사(urea breath test)를 시행한 환자를 대상으로 의무기록지를 후향적으로 조사하였다. 상부위장관 내시경(GIF-H260; Olympus, Tokyo, Japan) 검사를 통하여 조직검사(giemsa stain) 또는 신속 요소분해효소 검사(CLO test)를 시행하여 양성으로 나온 *H. pylori* 양성으로 판정하였으며, 이 환자들을 대상으로 PPI (esomeprazole 40 mg or lansoprazole 30 mg or pantoprazole 40 mg or omeprazole 20 mg)와 amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회씩 1주일 동안 제균 치료하였다. 치료 완료 후에 요소호기검사를 시행하였으며 양성으로 나온 경우는 제균 치료 실패로 판정하였다.

결 과

분석에 포함된 전체 대상 환자는 4,891명이었고, 이 중 남자는 2,490명(50.9%), 여자는 2,401명(49.1%)이었다. 연령 범위

는 25~83세로 전체 평균 연령은 56.8세였으며, 성별 평균 연령은 남자 54.2±14.6세, 여자 62.0±10.5세였다. 치료 전 시행한 상부위장관 내시경에서 나타난 병변의 종류는 위궤양 2,302명(47.1%), 십이지장궤양 1,902명(38.9%), 위선종 및 조기위암에 대하여 점막절제술이나 점막하 박리술을 시행한 경우가 534명(10.9%), 결절성 위염이 80명(1.6%), mucosa-associated lymphoid tissue 림프종과 위축성 위염이 각각 37명(0.8%), 36명(0.7%)이었다(Table 1).

본원에서 시행한 10년간의 요소호기검사를 이용한 후향적 연구 결과 평균 82.8%의 1차 치료 제균율을 보였다. 2005년 92.2%, 2006년 90.2%, 2007년 90.1%, 2008년 88.0%, 2009년 86.8%, 2010년 86.7%, 2011년 84.9%, 2012년 82.2%, 2013년 80.5%, 2014년 80.2%

Fig. 1. *Helicobacter pylori* eradication rate change. *H. pylori* eradication rate was changed statistically that eradication rate in 2005 was 92.2%, but in 2014 was 80.2% ($P=0.037$).

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	Total	<i>Helicobacter pylori</i> eradication success group	<i>H. pylori</i> eradication failed group
Mean age (yr)	56.8	56.3	59.2
Sex (male/female)	2,490 (50.9)/2,401 (49.1)	2,047 (50.6)/2,001 (49.9)	443 (52.6)/400 (47.4)
Disease for <i>H. pylori</i> eradication			
Gastric ulcer	2,302 (47.1)	1,971 (48.7)	331 (39.3)
Duodenal ulcer	1,902 (38.9)	1,521 (37.6)	381 (45.2)
ESD or EMR	534 (10.9)	427 (10.5)	107 (12.7)
Nodular gastritis	80 (1.6)	72 (1.8)	8 (0.9)
MALT lymphoma	37 (0.8)	29 (0.7)	8 (0.9)
Chronic atrophic gastritis	36 (0.7)	28 (0.7)	8 (0.9)
Proton pump inhibitor			
Esomeprazole	1,804 (36.9)	1,580 (39.0)	224 (26.6)
Lansoprazole	1,521 (31.1)	1,216 (30.0)	305 (36.2)
Pantoprazole	1,023 (20.9)	818 (20.2)	205 (24.3)
Omeprazole	543 (11.1)	434 (10.7)	109 (12.9)

Values are presented as number only or n (%).

ESD, endoscopic submucosal dissection; EMR, endoscopic mucosal resection; MALT, mucosa associated lymphoid tissue.

년 80.5%, 2014년 80.2%로(Fig. 1) 본원 요소호기검사를 통한 제균치료 변화율에서도 시간에 따라 1차 제균치료율이 감소하는 것으로 나타났다. 제균율은 2005년과 비교하면 2014년에는 의미 있게 감소하였다($P=0.037$).

고 찰

H. pylori 제균 요법에서 최근 *H. pylori*에 대한 항생제 내성의 증가로 인해 일차 치료의 성공률이 점차 감소하고 있어 2차 혹은 3차 치료 요법의 중요성이 커지고 있다. 제균 치료법으로 적합하기 위해서는 per protocol (PP) 분석에서 90% 이상, intention to treat (ITT) 분석에서 80% 이상의 치료 성공률을 보여야 하며 심각한 부작용 발생률이 5% 이하여야 한다. 또한 여러 약제를 조합하여 치료해야 하며 치료에 실패한 경우 사용된 약제에 대한 내성 발현율이 높아 치료 후 내성균 발현율이 30% 이하인 약제 조합이 바람직하다.⁴

미국과 유럽 모두 1차 치료 약제로 PPI를 근간으로 amoxicillin과 clarithromycin의 3제요법이 추천되고 있으며 우리나라도 metronidazole에 대한 높은 내성률을 감안하여 PPI (standard dose, twice a day [bid]) 제제에 amoxicillin (1 g bid)과 clarithromycin (0.5 g bid)의 3제요법을 1주 혹은 2주간 치료하는 것이 표준 치료로 권고하고 있다.⁴ 서구에서도 점차 항생제 내성률이 증가함에 따라 제균율이 많게는 70%까지 감소한 지역도 있어 최근의 Maastricht 가이드라인에서는 항생제 내성률이 15~20% 이상인 지역에서는 clarithromycin 대신 metronidazole로 대체할 것을 권고하고 있다.

표준 3제요법의 제균율은 1991년부터 1998년까지 90% 이상을 보여 매우 효과적인 것으로 인정받았으나, 그 이후에는 점차 제균율이 감소하여 75%까지 보고된 바 있다.^{5,6,8} 1998년부터 2005년까지 525명의 소화성 궤양 환자에서 일주일간의 표준 삼제요법에 따른 제균율의 변화를 관찰한 한 연구에서는 1998년 83.7%에서 2005년 77.6%로 통계적인 유의성은 없었으나 전반적으로 감소하는 추세에 있었으며, 특히 2000년 이후의 제균율은 80% 미만인 것으로 나타났다.⁷ 그러나 2001년부터 2006년까지 3,267명의 소화성 궤양 환자를 대상으로 일주일간의 표준 3제요법의 제균율을 관찰한 다른 연구에서는 2001년 83.7%, 2006년 81.8%로 큰 변화가 없음을 보고하여 기관별 차이를 나타냈다.⁹

1차 치료 실패했을 경우 2차 치료로 사용되는 약제로는 bismuth (120 mg 4 times a day [qid]), PPI (standard dose, bid), metronidazole (0.5 g bid)과 tetracycline (0.5 g qid) 4제 요법을 1주 혹은 2주간 치료하는 것을 대한헬리코박터·상부위장관학회에서 가이드라인으로 제시하고 있으며 전세계적

로도 가장 많이 사용되는 2차 치료법이다. Bismuth를 기반으로 한 4제요법은 복용법이 복잡하고 부작용 발생률이 다소 높아^{10,11} 순응도가 떨어지는 제한점이 있으나 다른 치료법에 비해 제균율이 우수하여 1차 치료에 실패한 경우 2차 치료로 권고하고 있다. 4제요법을 1주간 치료했을 경우 63~81% 정도의 제균율을 보이며^{12,13} 최근 4제요법 1주 치료와 2주 치료의 효과를 비교한 연구를 보면 2주간 치료한 경우가 ITT, PP 분석 제균율이 높아¹⁴ 2주간 치료해야 한다는 주장이 설득력을 얻고 있으나 아직은 논란의 여지가 있으며 추후 많은 연구가 필요하다.

최근 몇몇 연구에서 levofloxacin 기반의 3제요법의 제균율이 4제요법에 비해 우수하고 복용법도 간편하여 2차 치료에 4제요법을 대체하여 사용될수 있다는 보고들이 있으나^{15,16} levofloxacin은 다른 항생제에 비해 쉽게 내성이 생기기 때문에 특히 우리나라와 같이 levofloxacin 사용 빈도가 높은 경우엔 더 이상 선택할 약제가 없는 마지막 수단으로 사용하는 것이 바람직하다. 치료 실패의 가장 큰 원인 중 하나는 항생제 내성 이므로 1차 제균 치료에 실패했을 경우 항생제 감수성 검사를 시행하여 2차 치료 약제를 정해야 한다는 주장도 있다.

하지만 *H. pylori* 배양의 성공률이 높지 않고 시간과 경비가 많이 드는 등의 문제로 인해 1차 치료 실패 후 항생제 감수성 검사는 권고하지 않고 있다.

최근 10여 년간의 결과에서는 4제요법의 경우 제균율의 저하는 관찰되지 않은 상태로 앞으로도 당분간 2차 치료로 이용될 수 있다. 3제요법과 마찬가지로 치료 기간을 이주일로 늘림으로써 제균율을 높이려는 시도가 있어 왔으나, 그 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다.

2차 제균 치료가 실패했을 경우 3차 치료법 대해서는 많은 연구들이 있으나 아직까지 표준화된 치료법이 없기 때문에 항생제 감수성 검사를 시행하여 그 결과에 따라 치료방법을 결정하는 것을 권고한다. 지금까지 보고된 연구들을 종합해 보면 3차 치료에 사용할 수 있는 약제들은 다음과 같다. 첫 번째 levofloxacin 기반의 3제요법으로 PPI (standard dose, bid)와 levofloxacin (250~500 mg bid), amoxicillin (1 g bid)을 7일 또는 10일간 투여하는 방법이며 불행히도 우리나라는 상대적으로 levofloxacin에 대한 내성률이 높아 성공률이 그다지 높지 않다.

최근에 개발된 같은 fluoroquinolone 계열인 moxifloxacin (400 mg once a day [qd])을 levofloxacin 대신 사용한 3제요법은 보다 우수한 제균율을 보인다고 보고되었으나 levofloxacin과 마찬가지로 내성 획득이 빠르기 때문에 시간이 지날수록 치료 성공률이 급격히 감소하리라 예상된다.

두 번째로 비정형결핵이나 다약제 내성 결핵의 치료제로 사용되고 있는 rifabutin 기반의 3제요법이 많이 시도되고 있는데

PPI (standard dose, bid)와 rifabutin (150~300 mg, qd), amoxicillin (1 g, bid)을 7~14일간 투여했을 경우 제균율은 60~90%로 보고되어 있다.¹⁷⁻¹⁹

Rifabutin은 metronidazole이나 clarithromycin 내성 균주에도 비교적 제균 성적이 좋아 구제 요법으로 적합하리라 기대되지만 가격이 매우 비싸고 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등의 골수 독성을 유발할 수 있어 특히 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 사용에 있어서 매우 신중해야 한다.

최근 기존의 표준 1차 치료를 대체할 새로운 치료법이 시도되고 있는데 이것은 새로운 약제를 사용하는 것이 아니라 표준 3제요법에 사용되는 PPI (standard dose, bid)와 amoxicillin (1 g, bid)를 5일간 투여한 후 clarithromycin (500 mg, bid)과 metronidazole까지 포함한 3제를 추가로 5일간 순차적으로 투여하는 방법으로 이론적으로는 clarithromycin 내성 발생을 줄일 수 있다.

우선 첫 투여 5일간 amoxicillin은 박테리아의 세포벽을 약화시킴으로써 clarithromycin이 박테리아 세포벽에 붙는 것을 방해하는 통로 형성을 억제한 후 다시 5일 동안 clarithromycin을 투여함으로써 내성 발생 가능성을 최대한 줄일 수 있다. 몇몇 연구들에서 순차적 치료법이 표준 1차 3제요법과 비교하여 우수한 제균 성적을 보인다고 보고하였다.²⁰⁻²⁵ 이러한 순차적 치료법이 표준 1차 치료법을 대체하기 위해서는 몇 가지 문제가 극복되어야 한다. 우선 순차적 치료법에 대한 대부분의 연구가 이탈리아에서 진행된 것이므로 다른 서구 국가나 우리나라에서도 같은 결과를 보일지는 의문이며 이에 대한 연구가 국내에서도 진행되어야 할 것이다. 또 다른 문제는 약물 복용법이 복잡하여 환자들의 순응도가 감소할 수 있다는 점으로 이 방법을 시도할 경우 환자들의 순응도에 특별히 주의를 기울여야 할 것이다.

본원의 10년 후향적 데이터에서 볼 수 있듯이(Fig. 1), 제균 치료의 성공률도 점차 낮아지고 있다. 후향적인 연구라 이전의 자료에만 의존한 연구이며 요소호기검사만으로 제균율을 분석하여 신속요소분해 검사 등으로 추적검사한 경우는 포함되지 않는 등 여러가지 제한점이 있는 결과이나, 이는 clarithromycin, metronidazole, amoxicillin 등의 항생제 내성이 관련되어 있다고 볼 수 있다. *H. pylori* 제균 치료에 사용하고 있는 대부분의 항생제에 대한 내성률은 꾸준히 증가하고 있다. 특히 우리나라에서는 metronidazole에 대한 내성이 높고 최근 clarithromycin에 대한 내성이 증가하는 등 고려해야 할 문제점이 많다. 이러한 항생제 내성은 제균 치료 실패의 주요 원인이며 가장 우려되는 것은 제균치료 결과에 가장 큰 영향을 주는 clarithromycin에 대한 내성률이 최근 급증하고 있다는 사실이다.

결론적으로, 본 연구는 표준 3제요법에 의한 *H. pylori*의 제

균율이 감소함을 보여주었다. 향후 항생제 내성 발생이 증가함에 따라 제균율이 더 감소할 것으로 생각되어 이에 대한 적절한 대책과 연구가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):45-51.
2. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-340.
3. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of *Helicobacter pylori* IgG serology after eradication and re-infection rate of *H. pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2008;13:288-294.
4. 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.
5. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients in 2003. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:126-135.
6. Lee JY, Kim W, Gwak GY, et al. Reinfection rate and clinical manifestation of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease after triple therapy containing clarithromycin. *Korean J Gastroenterol* 2002;39:93-100.
7. 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.
8. Kim BW, Choi MG, Moon SB, et al. Pooled analysis of antibiotic therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:42-49.
9. 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.
10. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
11. Park MJ, Choi JJ, Kim JS, et al. Efficacy of quadruple therapy as retreatment regimen in *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2000;36:457-464.
12. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:627-633.
13. Choung RS, Lee SW, Jung SW, et al. Comparison of the effectiveness of quadruple salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection according to the duration of treatment. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:131-135.
14. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple

- therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38-45.
15. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
16. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
17. Wu DC, Hsu PI, Chen A, et al. Randomized comparison of two rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Invest* 2006;36:803-809.
18. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
19. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:481-488.
20. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-325.
21. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-1012.
22. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
23. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-931.
24. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:41-53.
25. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079; quiz 1080.