우리나라 *Helicobacter pylori* 제균치료의 현재 전략

태정현, 심기남

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의과학연구소

Current Strategies for Eradication of *Helicobacter pylori* in Korea

Chung Hyun Tae, Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Medical Research Institute, Seoul, Korea

Since the development of guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in 1998, the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research proposed revised guidelines in 2009 and 2013. The revised guideline in 2013 recommends triple therapy including conventional proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin, and amoxicillin for 7 days as the primary eradication regimen. When clarithromycin resistance is suspected, quadruple therapy including PPI, metronidazole, bismuth, and tetracycline for 7~14 days is recommended as an alternative primary regimen for *H. pylori* eradication. Bismuth-containing quadruple therapy is recommended in cases of *H. pylori* eradication failure when the initial treatment was triple therapy. When initial bismuth-containing quadruple therapy fails to eradicate *H. pylori*, it is very difficult to create a secondary regimen. There is paucity of evidence regarding these secondary regimens. In addition, due to the declining eradication rates of primary regimens in recent years, other potential combinations including sequential and concomitant therapies have been considered. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2015;15:222-224)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication; Guideline

서 론

헬리코박터 파일로리는 위축성 위염 및 장상피 화생의 만성 위염을 유발하고, 소화성 위궤양을 비롯한 변연부 B세포 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue type)의 주요한 원인 인자이다. 또한 1994년 세계보건기구(World Health Organization)에 의해 지정된 위암을 일으키는 제1군 발암인자이다. 이와 함께 헬리코박터 파일로리 제균치료는 소화성 위궤양의 재발률을 낮추고 변연부 B세포 림프종의 관해를 유도하며 조기위암의 내시경 치료 후 위암의 재발률을 낮추는 것으로 보고되고 있다.¹⁻³

우리나라에서는 1998년 *H. pylori* 연구회(대한상부위장관·헬리코박터학회의 전신)에서 헬리코박터 파일로리 제균치료의 적응증을 발표한 이후, 2009년 대한헬리코박터 및 상부위장관 연구학회가 주축이 되어 ‘헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인’을 발표하였으며 2013년 개정안을 발표한 바 있다.^{4,6}

2013년 새로 개정된 가이드라인에서는 헬리코박터 파일로리에 감염된 소화성 궤양, 변연부 B세포 림프종, 조기 위암에서 내시경 절제 후, 만성 특발성 혈소판 감소증을 가진 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균치료를 강력히 권고하고 있다.⁵ 또한 위축성 위염, 장상피 화생, 위암의 가족력이 있는 경우, 기능성 소화불량증, 그리고 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우에도 헬리코박터 파일로리 제균치료를 고려하도록 하여 제균치료의 적응증을 더 확대하였다.⁵ 이뿐 아니라, 최근 대규모 역학연구 및 메타분석 등을 바탕으로 기존의 제균치료에 대한 재검토 및 새로운 제균치료에 대한 논의가 진행되고 있다.

이에 본 고에서는 2013년 개정된 헬리코박터 파일로리 제균의 치료 전략과 함께 최근 대안으로 제시되고 있는 치료법을 정리하고자 한다.

본 론

1. 1차 제균치료

우리나라에서 헬리코박터 파일로리의 표준 치료는 삼제요법이다. 삼제요법은 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor) 표준용량 1일 2회를 기본으로 2개의 항생제인 amoxicillin 1 g

Received: November 18, 2015 Accepted: December 8, 2015

Corresponding author: Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Medical Research Institute, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel: +82-2-2650-2632, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: shimkn@ewha.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.

1일 2회와 clarithromycin 500 mg 1일 2회를 7~14일 투여하는 것이다. 우리나라에서는 1998년 처음으로 제균치료에 대한 권고안이 발표된 이후 현재까지 삼제요법을 1차 제균치료로 권고하고 있다. 그러나 최근 삼제요법을 1차 제균치료로 처방 받은 30,534명의 제균율을 관찰한 대규모 연구에서 지난 2001~2007년까지 84.9~87.5%를 보인 반면, 최근 2008~2010년 사이에는 80.0~81.4%까지 감소하는 경향을 보였다($P<0.001$).⁷ 따라서 표준 치료 기간을 7일에서 14일로 연장해야 한다는 주장도 있으나, 이를 비교한 연구 결과가 현재까지 상이하여 더 많은 연구가 필요하겠다.^{7,8}

삼제요법에 의한 제균율 감소의 주요한 원인으로는 clarithromycin에 대한 내성균 증가가 있으며, 이는 23S rRNA 유전자변이 및 유출펌프 활성화의 기전에 의한다.⁹ 국내의 clarithromycin 내성은 1987년 전혀 보고되지 않다가, 1994년 2.8%에서 2009~2012년 37.0%까지 급증하는 양상을 보이고 있다.¹⁰ 이러한 clarithromycin 내성은 지역에 따라 30% 이상의 큰 차이를 보이고 있으며,¹¹ 따라서 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차 제균치료로 bismuth를 기본으로 하는 사제요법을 시행하도록 권고하고 있다.⁵

2. 2차 제균치료

2013년 헬리코박터 파일로리 가이드라인에 따르면 일차 제균치료로서 삼제요법에 실패한 경우 이차 제균치료로 bismuth를 기본으로 하는 사제요법을 시행하도록 권고하고 있다.⁵ 사제요법은 양성자 펌프 억제제 표준용량 1일 2회, metronidazole 500 mg 1일 3회, bismuth 120 mg 1일 4회, tetracycline 500 mg 1일 4회로 7~14일간 투여함을 원칙으로 한다. 최근 연구에 따르면 2차 제균치료로 사제요법을 시행받은 2,108명의 제균율은 지역에 따라 71.3~100%로 다양하게 나타났는데 평균 제균율은 88.3%였다.⁷ 또한 치료기간 7일과 14일간의 제균율도 연구마다 상이하게 보고되고 있다.^{7,12}

한편 일차 제균치료로 bismuth를 기본으로 하는 사제요법에 실패한 경우 이차 제균치료는 일차 제균치료에 사용하지 않은 항생제 2개를 포함하여 구성하도록 권고하고 있다.⁵ 이를 바탕으로 볼 때, 순차치료, 동시치료, 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin을 포함한 삼제요법 등이 가능하지만 이를 2차 제균치료로 권고할 수 있는 근거가 현재로서는 충분하지 않다.

3. 3차 제균치료

2013년 헬리코박터 파일로리 가이드라인에서는 2차 제균치료에 실패하였을 때 3차 제균치료에 대해서 언급하지 않고 있으며, 이를 뒷받침할 수 있는 무작위 배정연구는 없는 실정이다.

4. 새로운 대안으로서의 제균치료

1) 순차치료

순차치료(sequential therapy)는 제균치료를 전반부와 후반부로 나누어, 전반부에 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin으로 5일간 치료하고, 이후 후반부 5일간 양성자 펌프 억제제와 clarithromycin, nitroimidazole 계열의 항생제(metronidazole 혹은 tinidazole)를 순차적으로 투여하는 방법이다. 순차치료에 사용되는 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin, clarithromycin의 용량은 표준 삼제요법과 동일하다. 그러나 nitroimidazole 계열의 항생제 종류 및 용량은 연구마다 상이하며, 일반적으로 tinidazole 500 mg 1일 2회이나 metronidazole 500 mg 1일 3회를 가장 흔하게 사용한다.¹³ 최근의 우리나라 헬리코박터 파일로리 제균치료와 관련한 메타분석에 따르면, 1차 제균치료로 순차치료를 사용하였을 때, ITT 분석에 의한 제균율은 순차치료 79.7%, 표준 삼제요법 69.8%였으며, PP 분석에서는 순차치료 85.0%, 표준 삼제요법 77.0%로 보고되어 순차치료를 표준 삼제치료의 대안으로 제시하였다.¹⁴ 이는 전반부에 투여한 amoxicillin이 헬리코박터 파일로리의 밀도를 낮추어 후반부의 clarithromycin을 포함한 삼제치료가 높은 제균율을 획득할 수 있도록 접종효과(inoculum effect)를 낼 뿐 아니라, 헬리코박터 파일로리의 세포벽을 약화시키고, 유출채널의 발달을 저해하여 이차적인 clarithromycin의 내성을 예방하는 효과도 있는 것으로 생각된다.⁵

2) 동시치료

동시치료(concomitant therapy)는 bismuth 비포함 사제요법이라고도 불리는 치료로 표준 삼제요법과 동시에 nitroimidazole을 투여하는 요법이다. 680명을 대상으로 시행한 연구에서 동시치료(94.4%)는 순차치료(84.4%)와 표준 삼제요법(76.2%)에 비해 유의하게 높은 제균율을 보였다($P=0.0002$).¹⁵ 그러나 치료 실패 시 2차 제균치료로 사용할 만한 약제가 별로 없고, 항생제 내성 균주에서도 효과가 있는지 자료가 부족한 실정이다.

3) 변형 순차치료(sequential-concomitant therapy, hybrid therapy)

변형 순차치료는 2010년대 이후에 소개된 방법으로 전반부 10~14일 동안 양성자 펌프 억제제와 amoxicillin을 투여하고, 후반부에 5~7일 동안 clarithromycin과 metronidazole을 투여하는 방법으로 순차치료와 동시치료를 병합해 놓은 방법이다. 최근 한국에서 시행된 1차 제균치료로서 변형 순차치료에 대한 연구에 따르면, 변형 순차치료가 순차치료나 동시치료와 비교하여 제균율에 차이가 없었다. 즉, 변형 순차치료와 순차치료의 ITT 분석에서는 제균율이 변형 순차치료 85.9%, 순차치료 82.0%였으며,¹⁶ 변형 순차치료와 동시치료의 ITT 분석에서는

변형 순차치료 78.8%, 동시치료 78.6%, PP 분석 결과는 변형 순차치료 89.6%, 동시치료 89.8%를 보였다.¹⁷ 변형 순차치료에 대한 연구는 비교적 최근에 제시된 치료법으로 충분한 국내 연구가 이루어지지 않아 아직까지 일반적인 결론을 내리기는 어려운 실정이다.

결론

우리나라의 헬리코박터 파일로리 표준 삼제요법의 제균율은 점차 감소하고 있어 새로운 1차 제균치료에 대한 연구와 논의가 활발하게 진행되고 있다. 현재로서는 순차치료와 동시치료가 표준 삼제요법을 대신할 수 있을 것으로 기대되고 있지만, 이를 위한 대규모의 연구결과가 바탕이 되어야 할 것이다. 또한 새로운 1차 제균치료제가 실패하였을 때 2차 약제의 선택에 있어서도 충분한 근거가 마련되어야 새로운 1차 제균치료가 안정적으로 확립될 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-1958.
2. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
3. Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol* 2014;109:60-67.
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 SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
6. Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-289.
7. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in Korea over the past 10 years and correlation of the amount of antibiotics use: nationwide survey. *Helicobacter* 2015. doi: 10.1111/hel.12279. [Epub ahead of print]
8. Kim BG, Lee DH, Ye BD, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007;12:31-35.
9. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006;6:699-709.
10. 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.
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. 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.
13. Kim N. *Helicobacter pylori*. 1st ed. Seoul: Medbook, 2015.
14. Lee SW, Kim HJ, Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2015;30:1001-1009.
15. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol* 2015;21:351-359.
16. Oh DH, Lee DH, Kang KK, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection compared with sequential therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1171-1176.
17. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al; Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group. Concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1361-1366.