헬리코박터 제균 치료에서 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제의 역할

박종규

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실

Role of Potassium-Competitive Acid Blockers in *Helicobacter pylori* Eradication

Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

The first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection comprises triple therapy with the combination of a proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin, and clarithromycin. However, the *H. pylori* eradication rate after PPI-based triple therapy has fallen below 80% in many countries, and even reached 70% in recent Korean studies. The main cause of eradication failure has been attributed to the increased antibiotic resistance of *H. pylori*. To overcome the limitations of the current eradication therapy, the maintenance of a high gastric pH, which increases the function of the antibiotics, may be a successful strategy. Potassium-competitive acid blockers (PCABs) inhibit H^+ , K^+ -ATPase in a reversible and K^+ -competitive manner and result in an almost complete inhibition of gastric acid secretion. However, the clinical development of most PCABs has been discontinued owing to their hepatic toxicity or similar efficacy to PPIs. Vonoprazan has a completely different chemical structure and higher pKa value compared with those of other PCABs and produces more potent and sustained acid inhibition. A recent phase III randomized study reported that vonoprazan was highly effective as a component of first-line or second-line triple therapy. In this study, we reviewed the literature regarding the role of PCAB in the eradication of *H. pylori*. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:20-25**)

Key Words: Potassium-competitive acid blocker; *Helicobacter pylori*

서론

*Helicobacter pylori*의 일차 제균 치료는 지난 20년간 proton-pump inhibitor (PPI)와 두 종류의 항생제, 일반적으로 amoxicillin과 clarithromycin의 조합으로 시행되어 왔다.¹ 전 세계적으로 *H. pylori*의 제균 성공률은 최근 80% 이하로 감소되고 있으며 일부 나라에서는 70% 이하로 감소되었다.² 우리나라에서도 2011년에서 2015년까지 최근 5년 동안 연구들을 보면 제균율이 intention-to-treat (ITT) 분석에서 70.7% (58.7~80.0%), per-protocol (PP) 분석에서 76.2% (64.5~87.5%)로 감소되었다.³ 이와 같은 제균율 감소요인 중 하나가 치료약제로 사용되는 항생제에 대한 *H. pylori*의 내성 증가이며, 특히 clarithromycin에 대한 내성 증가는 표준 삼제요법에서 치료실패의 중요한 원인이 된다.^{4,5} 따라서 제균 실패를 극복하기 위해 bismuth 포함 사제요법, 순차치료 및 동시치료와 같은 여러 가지의 항생제를 조합한 제균 치료가 이루어져 왔다.⁶⁻¹⁰

H. pylori 제균 치료에서 다른 중요한 요소는 항생제의 작용을 최적화하기 위해 위 내의 pH를 5 이상으로 유지하는 것이다.¹¹ 제균 치료에 성공적이었던 환자들에서 24시간 위 내 pH가 5.0~7.6이었고 실패하였던 경우에는 2.2~6.2였다는 보고는 위 내 pH를 높게 유지시키는 것이 *H. pylori* 제균 치료를 성공하기 위해 중요한 조건임을 보여준 것이다.¹² PPI는 항생제 고유의 pKa값에 가깝게 pH를 높여 항생제 안정성을 증가시키고, *H. pylori*에 대한 항생제 최소억제 농도를 감소시킨다.¹³ 따라서 수십 년 동안 *H. pylori* 제균 치료 중 위 내 산분비를 억제하기 위해 사용되어 왔다. 그러나 PPI는 반감기가 1~1.5시간으로 위산 억제 시간이 짧으며, 새로운 양성자 펌프의 합성으로 억제 효과가 떨어지고, cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) 유전자 다형성에 따라 약효가 영향을 받으며, 최대 효과를 나타내기 위해 3~5일 동안 반복적으로 투약되어야 하고 식전에 복용해야 하는 제한점이 있다.¹⁴⁻¹⁶ 따라서 이러한 제한점을 극복하기 위한 새로운 PPI나 다른 물질의 위산분비 억제 약제들이 개발되고 있다.

본고에서는 새로운 위산분비 억제제인 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, PCAB)에 대해 알아보고 *H. pylori* 제균 치료에서 PCAB의 역할에 대해 알

Received: February 1, 2017 Revised: February 7, 2016 Accepted: February 7, 2017

Corresponding author: Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Saecheon-myeon, Gangneung 25440, Korea
Tel: +82-33-610-3949, Fax: +82-33-641-8130, E-mail: sajahoooo@naver.com

Copyright © 2017 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.

아보고자 한다.

본 론

1. Potassium-competitive acid blocker의 발달

1980년대 초에 쉐링-플라우(Shering-Plough)에 의해 imidazopyridine 화합물인 SCH28080이 개발되었다. SCH28080은 H^+ , K^+ -ATPase의 K^+ 결합부위에 높은 친화력을 보여 K^+ 과 경쟁적으로 결합하여 위산분비를 억제하는 것으로 나타났다.¹⁷ 그러나 반복적인 투여 시 간독성이 나타나 상용화되지는 못했고, 그 이후 다양한 유도체들이 개발되었으나 현재 임상적으로 사용되고 있는 화합물은 pyrimidine 유도체인 revaprazan (Yuhan Co., Seoul, Korea)과 pyrrole 유도체인 vonoprazan (Takeda Pharmaceutical Company, Osaka, Japan)이다. 이러한 화합물들은 H^+ , K^+ -ATPase에 K^+ 결합과 경쟁적으로 작용하여 위산분비를 억제하기 때문에 PCAB 혹은 acid pump antagonist로 명명되었다. Revaprazan은 2007년 우리나라에서 출시되어 십이지장 궤양, 위궤양 및 위염 치료제로 PCAB 최초로 허가를 받았으나 위산분비 억제효과가 PPI보다 못한 성적을 보여 널리 사용되지 못하였다.¹⁸ Vonoprazan은 2015년 일본에서 출시되어 위궤양, 십이지장 궤양, 미란성 식도염, 아스피린 및 non-steroidal anti-inflammatory drugs 유발 궤양재발의 예방 및 *H. pylori* 제균 치료제로 허가를 받았다. 그러나 다른 PCAB들은 임상 연구에서 간독성이 보고되고 PPI와 비교하였을 때 위산분비 억제 정도가 큰 차이를 보이지 않아 제품으로 개발되지 못하였다.^{19,20} 최근 우리나라에서 tegoprazan (CJ HealthCare, Seoul, Korea)이 개발되어 3상 임상시험 중에 있어 그 결과가 기대된다.²¹

2. Potassium-competitive acid blocker의 약동학 및 약역학

Vonoprazan (TAK-438)은 타 PCAB과 전혀 다른 화학적 구조를 가지며 pKa 9.3의 염기성 화합물로 기존의 PPI (lansoprazole, pKa 3.8)나 이전에 개발된 PCAB (SCH28080, pKa 5.6)보다 더 높은 pKa값을 갖는다.²²⁻²⁴ 따라서 vonoprazan이 위 벽세포내 산성의 분비 소관(secretory canaliculi)으로 들어가자마자 대부분 양성자화(protonation) 된다. 양성자화된 화합물은 비이온 화합물보다 막투과성이 떨어지기 때문에 양성자화된 vonoprazan은 분비 소관에 PPI보다 더 높은 농도로 축적이 되고 K^+ 과 경쟁적으로 H^+ , K^+ -ATPase와 결합하여 위산분비를 강력하게 억제한다.²⁴ 또한 vonoprazan이 H^+ , K^+ -ATPase로부터 더 천천히 분리되기 때문에 더 효과적으로 오랫동안 작용을 한다. 토끼의 위산 분비샘(oxyntic gastric gland)에서 방사선 동위원소

를 이용한 연구를 보면 [^{14}C]-vonoprazan은 위산 분비샘이 활성화된 상태뿐만 아니라 비활성화된 상태에서도 동등하게 결합하였고, 벽세포 활성도에 따른 vonoprazan 표지의 차이는 보이지 않았다. 이는 vonoprazan은 산분비에 영향을 받지 않고 벽세포에 선택적으로 결합한다는 것을 나타낸다.²³ 이것은 omeprazole이 산분비의 영향을 받아 산분비가 활성화되면 벽세포와의 결합이 증가되고 억제되면 감소되는 것과 큰 차이점이 되겠다.²⁵ 즉 PPI의 작용을 위해서 분비소관에 축적과 산분비의 활성화가 필요하지만 vonoprazan 작용에는 이러한 과정이 필요하지 않다.

일본과 영국에서 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 단일 용량의 vonoprazan (1~120 mg) 투여 후 최고혈중농도 도달시간은 2시간 미만이었으며, 반감기는 9시간까지 측정되었으며, 10~40 mg의 용량을 하루 한번 7일간 투여하였던 연구에서도 최고혈중농도 도달시간은 2시간 이하였고, 반감기는 5.7~8.8시간으로 PPI보다 작용시간이 짧으며 오랫동안 지속되는 것을 보여주었다.^{26,27} Vonoprazan 20 mg을 1회 투여 후 최고혈중농도와 0~48시간까지 혈중농도-시간 곡선하 면적(area under the curve, AUC₀₋₄₈)은 공복이나 식후에 거의 변화가 없었는데 이러한 것은 vonoprazan의 생체이용률은식이섭취에 영향을 받지 않는다는 것을 나타낸다. Vonoprazan은 CYP3A4에 의해 간에서 주로 대사된다.²⁸ 위의 두 연구 모두 CYP2C19의 유전자형에 따른 vonoprazan의 약동학적인 차이가 없었다. CYP2C19의 extensive metabolizer인 건강한 일본인을 대상으로 vonoprazan 20 mg, esomeprazole 20 mg, rabeprazole 10 mg을 비교한 연구에서 투약 1일째와 7일째 모두 vonoprazan이 다른 두 약제에 비해 위산억제효과가 높았다.²⁹ Mixed CYP2C19 metabolizer의 건강한 일본인을 대상으로 한 연구에서도 vonoprazan 20 mg 일회 요법이 esomeprazole 20 mg을 하루 2회 투약하는 경우보다 의미 있게 위 내 pH를 증가시켰다.³⁰ Vonoprazan은 빠르게 작용을 나타내는데 10~40 mg의 모든 용량에서 첫 투여 4시간 후 위 내 평균 pH가 4 이상으로 증가되었고 용량이 증가할수록 더 빠르게 작용하였다. 야간의 산분비 억제 정도를 알아보기 위한 연구에서 vonoprazan 40 mg을 투여하였을 때 일본의 연구에서는 평균 위 내 pH가 24시간 중 4를 초과한 비율이 투약 첫날과 7일째 각각 86.5%, 100.0%였고, 영국의 연구에서도 각각 87.7%와 90.4%로 효과적으로 야간의 산분비를 억제하였다. 따라서 vonoprazan은 기존의 위산분비억제제보다 최초 투여 후에도 최대 효과를 보였고, 위산분비억제 작용이나 야간 산분비 억제 효능도 더 높았으며, PPI와 달리 식사와 무관하게 복용이 가능하고 CYP2C19의 유전자형에 영향을 받지 않는다는 장점이 있다.

3. *H. pylori* 제균 치료에서 potassium-competitive acid blocker의 역할

1) 일차 치료제로서의 역할

위궤양이나 십이지장 궤양을 앓았던 650명의 *H. pylori* 양성 환자에 대해 무작위배정 이중맹검으로 시행한 3상 임상연구에서 일차 약제로 vonoprazan과 lansoprazole을 이용한 삼제 요법에서 제균율은 각각 92.6%, 75.9%로 vonoprazan을 이용한 삼제 요법의 제균율이 16.7% 더 높게 나타나 vonoprazan의 비열등성을 보여주었다.³¹ 사후 분석에서 CYP2C19 extensive metabolizer의 vonoprazan과 lansoprazole을 이용한 일차 치료의 제균율은 각각 92.9%와 75.0%로 vonoprazan의 제균율이 더 높았다. 또한 clarithromycin 감수성균에서는 vonoprazan 삼제요법이 lansoprazole 삼제요법과 제균율이 비슷하였지만, clarithromycin 내성균에 감염된 환자에서의 제균율은 82.0%와 40.0%로 vonoprazan의 제균율이 의미 있게 더 높았다. Clarithromycin에 내성이 있는 경우 삼제요법은 이제요법(PCAP+amoxicillin or PPI+amoxicillin)으로 전략하게 되는데 이제요법의 제균율은 위 내 pH를 6 이상으로 유지하는 것이 치료 효과에서 중요하다. 이점에서 vonoprazan이 강점이 있는 것으로 생각된다. Vonoprazan과 lansoprazole 혹은 rabeprazole을 기반으로 한 삼제요법을 일차 제균 치료로 시행한 661명의 환자를 후향적으로 분석하여 성향점수 매칭(propensity score matching)을 시행한 연구에서 vonoprazan

과 PPI 기반 제균율은 ITT 분석에서 각각 89.1%, 70.9%였고, PP 분석에서는 92.1%, 71.7%로 vonoprazan 기반 제균 치료의 성공률이 더 높았다.³² 일차 제균 치료를 시행 받은 2,055명에 대한 후향적 코호트 연구에서 vonoprazan과 PPI 기반 제균율은 ITT 분석에서 각각 85.7%, 73.2%였고, PP 분석에서 90.3%, 76.4%로 vonoprazan의 제균율이 우수하였다.³³ 기저 질환에 따라 제균율을 분석하였을 때 만성위염 환자에서 두 군 간의 제균율 차이가 더 증가되었다. 또한 PPI 그룹에서는 젊은 환자에서 고령 환자보다 *H. pylori*의 제균율이 감소되었는데 vonoprazan에서는 연령에 따른 차이를 보이지는 않았지만 그 이유는 제시하지 않았다. Rabeprazole, lansoprazole, esomeprazole, vonoprazan을 이용한 삼제요법을 받은 573명에 대한 후향적 분석연구에서 vonoprazan (83%)은 lansoprazole (66%), rabeprazole (67%)보다 의미 있게 높은 제균율을 보였으나 esomeprazole (83%)과는 큰 차이를 보이지 않았다.³⁴ 그러나 위축성 위염이 있는 환자에서는 vonoprazan이 esomeprazole의 제균율보다 높았다. 위의 심한 위축성 변화는 산분비를 감소시키는데 vonoprazan은 높은 pH에서도 안정적으로 작용하기 때문에 이러한 환자에서도 제균율을 높게 유지할 수 있었을 것으로 여겨진다. 2,715명의 일차 제균 치료를 받은 환자를 대상으로 후향적으로 분석한 일본의 다기관 연구에서 vonoprazan과 PPI 기반 삼제요법의 제균율은 각각 87.3%, 72.4%로 vonoprazan의 제균율이 더 높았다.³⁵ Vonoprazan을 포함한 삼제요법을 받은 146명을 전향적으로 분석하고 PPI를 포함한 삼

Table 1. *Helicobacter pylori* Eradication Rates of Vonoprazan-Based First-Line Triple Therapy

Author	Published year	Study design	Regimen	Duration (day)	No. of patients	ITT (%)	PP (%)	Adverse effect (%)
Murakami et al. ³¹	2016	Randomised, double blind, multicenter, parallel-group study	VPZ/AMX/CLR LPZ/AMX/CLR	7	329 321	92.6 ^a 75.9 ^a	NA	34.0 41.1
Suzuki et al. ³²	2016	Retrospective propensity score matching study	VPZ/AMX/CLR LPZ, RPZ/AMX/CLR	7	175 175	89.1 70.9	91.2 71.7	12.0 17.1
Yamada et al. ³³	2016	Retrospective cohort study	VPZ/AMX/CLR LPZ, EPZ, RPZ/AMX/CLR	7	335 1,720	85.7 73.2	90.3 76.4	0 0.4
Shinozaki et al. ³⁴	2016	Retrospective study	VPZ/AMX/CLR LPZ/AMX/CLR RPZ/AMX/CLR EPZ/AMX/CLR	7	117 198 138 120	83 66 67 83	85 69 70 87	NA
Schichjo et al. ³⁵	2016	Multicenter retrospective study	VPZ/AMX/CLR LPZ, RPZ, EPZ, OPZ/AMX/CLR	7	368 1,661	NA	87.2 72.4	5.7 6.2
Noda et al. ³⁶	2016	Prospective and retrospective cohort study	VPZ/AMX/CLR OPZ, LPZ, EPZ, RPZ/AMX/CLR	7	146 1,305	89.7 73.9	NA	NA
Fukuda et al. ³⁸	2016	NA	VPZ/AMX/CLR	7	1,118	NA	91.4	2

ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; VPZ, vonoprazan; AMX, amoxicillin; CLR, clarithromycin; NA, not available; LPZ, lansoprazole; RPZ, rabeprazole; EPZ, esomeprazole; OPZ, omeprazole.

^aFull analysis set.

제요법을 받은 1,305명을 후향적으로 분석한 연구에서 제균율은 각각 89.7%, 73.9%로 vonoprazan으로 치료받은 환자에서 제균율이 높았으며, clarithromycin 내성균에 감염된 환자에서 vonoprazan의 제균율(87.5%)은 PPI (53.8%)보다 의미 있게 높았다.³⁶ Clarithromycin 내성 *H. pylori*에 대해서도 vonoprazan 기반 치료가 높은 제균율을 보이는 이유로는 vonoprazan, amoxicillin, clarithromycin이 CYP3A4에 의해 대사되기 때문에 이들 세 약제의 조합은 각 약제의 대사를 지연시킬 수 있고, vonoprazan의 강력하고 신속한 산분비 억제작용으로 *H. pylori*에 대한 항생제, 특히 amoxicillin의 제균 효과를 극대화시켰기 때문일 것으로 생각된다.³⁷ 일본에서 시행된 1,118명을 대상으로 한 연구에서도 vonoprazan 기반 일차 삼제요법의 제균율은 91.4%로 높게 보고되었다.³⁸ 종합해보면 일차 제균 치료로서 vonoprazan을 이용한 삼제요법은 83~92.6%로 기존의 PPI에 비해 우수한 제균율을 보이며(Table 1), CYP2C19의 extensive metabolizer나 clarithromycin 내성 *H. pylori*에 대해서도 높은 치료 성적을 보인다. 일본에서는 2015년부터 vonoprazan 20 mg, amoxicillin 750 mg, clarithromycin 200 mg 혹은 400 mg을 하루 2회 7일간 복용하는 방법이 제균 요법으로 허가를 받았으며, 건강 보험의 적용을 받고 있다.

2) 일차 제균 치료 실패 후 potassium-competitive acid blocker의 역할

앞서 3상 임상연구에서 일차 제균 치료에 실패한 50명의 환자를 대상으로 이차 치료제로 vonoprazan 20 mg, metronidazole 250 mg, amoxicillin 750 mg을 하루 2회 7일간 투여했던 환자에서 제균율은 98%로 매우 높은 성공률을 보였다.³¹ 일본에서는 일차 제균 치료와 마찬가지로 vonoprazan을 포함한 위와 같은 조합이 이차 제균 요법으로 허가를 받았으며 건강 보험의 적용을 받고 있다. 다른 연구에서도 vonoprazan을 포함한 이차 제균 치료를 받은 95명 환자의 제균율이 100%로 매우 높았다.³⁸ 한 연구에서는 rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin으로 1주간의 일차 치료에서 실패하였던 환자를 대상으로 vonoprazan, amoxicillin, clarithromycin으로 1주간 치료하였을 때 70.2%에서 성공적으로 제균되었다.³⁹ 비록 중례 이기는 하지만 sitafloxacin을 이용한 2주간의 3차 치료에서도 제균되지 않았던 *H. pylori*에 대해 vonoprazan과 amoxicillin, clarithromycin을 이용한 1주간의 삼제요법으로 제균되었던 예가 있었다.⁴⁰ 위와 같은 결과들은 *H. pylori* 제균에서 위산분비 억제제의 중요성을 보여주는 결과이며 vonoprazan의 강력한 위산분비 억제력은 PPI를 기반으로 하는 제균 치료요법에 저항을 보이는 *H. pylori*를 치료하는 데 있어 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

4. Potassium-competitive acid blocker의 안전성

Murakami 등³¹의 무작위 배정 연구에서 약제와 관련된 치료 후 발생한 이상반응은 vonoprazan군은 20.4%였고, lansoprazole군은 24.6%로 의미 있는 차이가 없었다. 중대한 이상반응이나 이상반응으로 약제를 중단한 경우도 큰 차이를 보이지 않았으며, 환자의 2% 이상에서 나타난 비교적 흔한 이상반응은 설사, 비인두염, 미각이상이었다. Vonoprazan을 이용한 일차 제균 치료에서 이전의 PCAB에서 보고되었던 간수치의 증가는 관찰되지 않았으나 이차 제균 치료를 받은 59명의 환자에서 alanine aminotransferase와 aspartate aminotransferase의 상승이 각각 4% 정도 있었으나 중대한 합병증은 없었다. 미란성 식도염 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조 연구에서 단기간 치료 후에 vonoprazan과 lansoprazole의 이상반응은 비슷하게 발생하였고, 유지요법 중에 간수치의 증가는 vonoprazan 10 mg이 투여된 경우에는 보고되지 않았으나 20 mg이 투여된 경우에 3.3% 환자만이 간수치가 증가되었다.⁴¹ 이처럼 vonoprazan은 타 PCAB과 달리 lansoprazole에 비해 간수치를 의미 있게 증가시키지는 않았다. 그러나 간질환이 있는 환자에서 CYP3A4에 의해 대사되는 약제가 vonoprazan과 함께 투여되는 경우에는 주의가 필요하겠다. 많은 연구에서 vonoprazan이 PPI에 비해 혈청 가스트린 농도를 더욱 증가시키는 것으로 보고되는데 이는 vonoprazan에 의해 위산도가 더 많이 낮아진 것을 반영한 결과로 생각된다.^{31,41,42} 특히 vonoprazan을 장기적으로 투여해야 하는 환자는 가스트린 증가가 더욱 고려되어야 한다. 다른 이상반응으로 한 연구에서 피부 발진이 더 많이 발생하였고,³² 다형 홍반(erythema multiforme) 1예가 일차 제균 치료 중에 발병하여 스테로이드 치료를 받은 보고가 있다.⁴³

결론

PCAB은 H^+ , K^+ -ATPase의 K^+ 결합부위에 K^+ 과 경쟁적으로 결합하여 위산분비를 억제하는 약제로 기존의 PPI에 비해 작용 시간이 빠르고 최초 투여 후에도 강력한 위산분비억제 작용을 보이며 작용시간도 길다. 또한 산분비 상태나 CYP2C19의 유전자형에 영향을 받지 않으며, 산성이나 중성 pH에도 안정적이고 식사와 무관하게 복용이 가능하다는 장점이 있다. SCH28080을 근간으로 여러 PCAB들이 개발되었으나 간독성이나 낮은 효능 등의 문제로 널리 사용되지 못하였다. 그러나 최근 일본에서 개발된 vonoprazan은 기존의 PCAB과 다른 화학적 구조를 가지고 있으며, 위산억제 효능은 타 PCAB보다 더 뛰어나며 안전하였다.

항생제 내성의 증가로 *H. pylori* 제균율이 점차 감소되고 있

어, 이를 극복하기 위한 다양한 치료 전략들이 시도되고 있다. Vonoprazan은 위 내 산도를 높게 유지함으로써 항생제의 효능을 극대화시킬 수 있다. 최근 연구에서 vonoprazan 기반 삼제요법은 일차치료나 이차치료 모두 기존의 PPI 기반 삼제요법보다 제균율이 더 우수한 것으로 나타났으며, clarithromycin 내성 균이나 CYP2C19 extensive metabolizer에서도 효과적인 것으로 보고되었다.

Vonoprazan은 빠르고 강력한 위산분비 억제제 *H. pylori* 제균 치료에서 우수한 성적을 나타냈으며, 향후 PPI 기반 제균 치료에 내성을 갖는 *H. pylori*의 제균 치료에서 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
- Figura N, Moretti E, Vaglio L, et al. Factors modulating the outcome of treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *New Microbiol* 2012;35:335-340.
- Lee JY, Ahn JY, Choi IJ. Historical perspective of *Helicobacter pylori* treatment in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2015;15:211-221.
- 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.
- Choi WJ, Do GW, Lee GH. Changes in the antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* strains isolated in tertiary medical institutions in Seoul. *Korean J Med* 2014;86:308-313.
- Song Z, Suo B, Zhang L, Zhou L. Rabeprazole, minocycline, amoxicillin, and bismuth as first-line and second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2016;21:462-470.
- Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:715-718.
- Kim JS, Kim BW, Ham JH, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea: systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2013;7:546-551.
- Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998;3:54-58.
- Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2014;46:980-984.
- Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:540-546.
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter* 2007;12:317-323.
- Kim IH, Kim HS, Lee DK, et al. Effects of intragastric pH increment by omeprazole on the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *Korean J Med* 2001;61:365-373.
- Hunt R. Acid suppression for reflux disease: "off-the-peg" or a tailored approach? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:210-213.
- Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastro-oesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:333-341.
- Miki I, Aoyama N, Sakai T, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:27-33.
- Beil W, Hackbarth I, Sewing KF. Mechanism of gastric anti-secretory effect of SCH 28080. *Br J Pharmacol* 1986;88:19-23.
- Kim HK, Park SH, Cheung DY, et al. Clinical trial: inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1618-1625.
- Berg AL, Böttcher G, Andersson K, et al. Early stellate cell activation and veno-occlusive-disease (VOD)-like hepatotoxicity in dogs treated with AR-H047108, an imidazopyridine proton pump inhibitor. *Toxicol Pathol* 2008;36:727-737.
- Dent J, Kahrilas PJ, Hatlebakk J, et al. A randomized, comparative trial of a potassium-competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:20-26.
- Tajimi M, Nii T, Takahashi N, Yamamoto T, Koizumi S. First-in-human study of the novel acid pump antagonist, RQ-00000004, demonstrated a rapid elevation of gastric pH following single oral administration in healthy subjects. *Gastroenterology* 2011;140:S-80.
- Shin JM, Inatomi N, Munson K, et al. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339:412-420.
- Scott DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H⁺, K⁺-ATPase. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1315-1326.
- Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335:231-238.
- Scott DR, Helander HF, Hersey SJ, Sachs G. The site of acid secretion in the mammalian parietal cell. *Biochim Biophys Acta* 1993;1146:73-80.
- Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (Vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-

- Japanese subjects. Clin Transl Gastroenterol 2015;6:e94.
27. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:636-648.
28. Cederbrant G, Kahlmeter G, Schalén C, Kamme C. Additive effect of clarithromycin combined with 14-hydroxy clarithromycin, erythromycin, amoxycillin, metronidazole or omeprazole against *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 1994;34:1025-1029.
29. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:719-730.
30. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1048-1059.
31. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut 2016;65:1439-1446.
32. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. Am J Gastroenterol 2016;111:949-956.
33. Yamada S, Kawakami T, Nakatsugawa Y, et al. Usefulness of vonoprazan, a potassium ion-competitive acid blocker, for primary eradication of *Helicobacter pylori*. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016;7:550-555.
34. Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, et al. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. Kaohsiung J Med Sci 2016;32:255-260.
35. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: a multicenter retrospective study in clinical practice. J Dig Dis 2016;17:670-675.
36. Noda H, Noguchi S, Yoshimine T, et al. A novel potassium-competitive acid blocker improves the efficacy of clarithromycin-containing 7-day triple therapy against *Helicobacter pylori*. J Gastrointest Liver Dis 2016;25:283-288.
37. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin Pharmacokinet 2016;55:409-418.
38. Fukuda D, Akazawa Y, Takeshima F, Nakao K, Fukuda Y. Safety and efficacy of Vonoprazan-based triple therapy against *Helicobacter pylori* infection: a single-center experience with 1118 patients. Therap Adv Gastroenterol 2016;9:747-748.
39. Inaba T, Iwamuro M, Toyokawa T, Okada H. Letter: promising results of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan-based triple therapy after failure of proton pump inhibitor-based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:179-180.
40. Kawashima K, Ishihara S, Kinoshita Y. Successful eradication of *Helicobacter pylori* infection with vonoprazan-based triple therapy after failure of PPI-based triple therapy. Dig Liver Dis 2016;48:688-689.
41. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:240-251.
42. Miwa H, Uedo N, Watari J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers-results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:240-252.
43. Kamiya K, Nishio E, Horio A, Tokura Y. Erythema multiforme caused by triple therapy with amoxicillin, clarithromycin and vonoprazan for *Helicobacter pylori*. J Dermatol 2016;43:340-341.