당뇨병이 *Helicobacter pylori* 제균 치료에 미치는 영향

김성은

고신대학교 의과대학 내과학교실

Effect of Diabetes Mellitus on *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Sung Eun Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Article: *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with diabetes (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2017;17:83-87)

우리나라는 일본과 더불어 위암의 발생률이 높은 국가에 속하는데, 세계보건기구(World Health Organization)에 속한 국제 암연구소(International Agency for Research on Cancer)의 2012년 조사 결과에 따르면 인구 10만 명당 기준으로 하였을 때 위암의 발생률은 우리나라가 전세계에서 1위인 것으로 보고되어,¹ 위암의 발생을 감소시키기 위한 근본적인 대책이 요구되고 있다. 1982년 *Helicobacter pylori*가 처음으로 발견된 이후, *H. pylori*는 만성 활동성 위염, 소화성 궤양, 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue) 림프종, 그리고 위암 등의 소화기 질환 발생에 대한 위험인자로 알려져 있으며, 국제 암연구소에서는 *H. pylori*를 위암의 1급 발암인자로 규정하였다.²

*H. pylori*의 유병률은 전세계적으로 다양하게 나타나고 있는데, 최근 국내에서 건강 검진을 시행 받은 성인들을 대상으로 *H. pylori* 혈청 IgG를 이용하여 *H. pylori*의 유병률을 확인한 연구에서는 증상이 없는 성인에서의 *H. pylori* 유병률을 54.4%로 보고하였다.³ 이러한 연구는 1998년, 2005년에도 시행된 바 있으며, 시간이 흐름에 따라 이전에 비해 *H. pylori*의 유병률이 통계적으로 의미있게 감소하고는 있으나, 여전히 다른 선진국과 비교하여서는 그 유병률이 높은 상태이기 때문에, 위암의 발생률이 높은 우리나라의 상황을 감안할 때 *H. pylori*에 감염된 성인에 대한 적극적인 제균 치료가 필요하다고 생각된다.

하지만 안타깝게도 현재 우리나라에서 1차 제균 치료로 권

고하고 있는 표준 삼제 요법(양성자펌프억제제+아목시실린+클래리스로마이신)을 사용한 국내의 *H. pylori*의 제균율은 저명하게 감소하고 있다. 1998년부터 2013년까지 국내에서 표준 삼제 요법을 사용하여 제균 치료를 시행한 연구들을 정리한 메타 분석 연구 결과(총 104개의 연구: N=42,142; 38개의 무작위 대조군 연구와 66개의 관찰 연구)를 살펴보면, *H. pylori*의 제균율은 시간의 흐름에 따라 통계적으로 의미있게 감소하였을 뿐 아니라, 16년 동안의 *H. pylori* 평균 제균율은 치료의향(intention-to-treat, ITT) 분석에서 74.6%, 계획서 순응군(per-protocol, PP) 분석에서 82.0%로 확인되어,⁴ *H. pylori* 제균 치료가 효과가 있는지는 판정하는 기준(*H. pylori*의 제균율이 ITT 분석에서 80% 이상, PP 분석에서 90% 이상)도 만족시키지 못하는 것으로 나타났다. *H. pylori*의 제균율이 감소하는 원인으로는 여러 가지 요인들이 있으며, 중요한 인자들로는 환자의 약물 순응도와 *H. pylori*의 항생제 내성이 있겠지만, 그 외에도 제균율에 영향을 줄 수 있는 요인들로는 나이, 성별, 흡연, 음주, 아스피린 등의 약물 복용 여부 등이 있고, 당뇨병도 *H. pylori*의 제균율에 영향을 주었다는 연구 보고가 있다.^{5,6}

세계당뇨병연맹(International Diabetes Federation)에 따르면 당뇨병 환자는 현재 전세계적으로 10초마다 3명이 새로 발생하고 있고, 2030년에 이르러는 전세계 성인 10명 중 1명이 당뇨병을 앓을 것임을 예견한 바 있는데, 이러한 상황은 우리나라에서도 크게 다르지 않다.⁷ 대한당뇨병학회(Korea Diabetes Association)에서 발표한 Korean Diabetes Fact Sheet 2015에 의하면, 30세 이상의 우리나라 성인들 중 당뇨병으로 진단 받은 환자들은 2006년 5.6%에서 2013년 8.0%로, 당뇨병의 진단적인 공복혈당장애로 진단받은 환자들은 2006년 21.5%에서

Received: April 9, 2017 Revised: May 6, 2017 Accepted: May 7, 2017

Corresponding author: Sung Eun Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: solefide@hanmail.net

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.

2013년 25.0%로 증가하였으며, 당뇨병의 유병률은 60세 이상의 고령으로 갈수록 더욱 저명하다고 하였다.⁸ 당뇨병은 망막, 신장, 심혈관계, 뇌졸중 등의 다양한 미세혈관 및 대혈관 합병증을 비롯하여, 악성 종양 및 여러 감염성 질환들과의 연관성이 보고되고 있는데, 그 중에는 당뇨병과 *H. pylori*의 유병률이 연관이 있다고 보고한 연구들도 있다.^{9,10}

또한 *H. pylori* 제균율의 측면에서, 앞서 언급한 바와 같이 당뇨병이 *H. pylori* 제균율에 영향을 주었다는 보고들도 있는데, 당뇨병이 *H. pylori* 제균 실패에 미치는 영향을 확인한 메타분석 연구(총 8개의 연구, N=693)에서는 당뇨병이 있는 환자들은 당뇨병이 없는 환자들에 비해 제균 실패 확률이 2.19배(95% CI, 1.65~2.90) 더 높은 것으로 보고하였고,⁶ 최근 1차 표준 삼제 요법에 실패한 후 비스무스를 포함한 사제 요법(양성자펌프억제제+메트로니다졸+테트라사이클린+비스무스)을 2차 제균 치료로 시행 받은 환자들을 대상으로 *H. pylori*의 제균율 및 제균율에 영향을 미치는 요인을 확인한 국내 연구에서도 당뇨병은 제균율의 감소와 연관이 있는 것(OR, 3.99; 95% CI, 1.56~10.20)으로 나타났다.¹¹ 당뇨병이 있는 환자들에서 *H. pylori* 제균 치료의 실패율이 높은 이유는 명확하지 않으나, 당뇨병으로 인해 발생한 미세순환(microcirculation)의 장애 및 신경병증에 의한 위 운동기능 저하로 인해 항생제의 흡수가 감소되었을 가능성, 점막 내 항생제 농도의 저하, 혈장 단백질의 당화와 혈장 자유지방산의 과다에 의한 혈장 약물의 생체 이용률 감소, 면역 반응 부전으로 인한 위 내에서 항생제의 효과적인 분포의 어려움 등이 고려되고 있다.¹² 이뿐 아니라, 당뇨병 환자들의 항생제의 처방량에 관한 덴마크의 전국적인 코호트 연구에 따르면, 일반 인구들(n=774,017)에 비해 당뇨병 환자들(n=155,158)에서는 처방된 항생제의 양이 약 1.24배(95% CI, 1.23~1.25) 더 높은 것으로 나타났는데, 항생제의 사용량 증가로 인한 항생제 내성률 역시 당뇨병 환자들에서 높을 가능성이 있다.¹³

이번 호에 발표된 Yoo 등의 연구¹⁴에서 저자들은 2012년 1월부터 2015년 12월까지 *H. pylori* 감염이 확인된 1,402명의 환자들을 대상으로 1차 표준 삼제 요법을 시행한 후, 당뇨병이 있는 환자군과 당뇨병이 없는 환자군으로 나누어 두 군에서의 *H. pylori* 제균율을 비교하였다. 지난 4년간의 *H. pylori* 제균율은 74.3%였으며, 당뇨병이 있는 환자들에서의 *H. pylori* 제균율은 75.8%, 당뇨병이 없는 환자들에서의 제균율은 74.0%로 확인되어, 두 군 사이의 *H. pylori* 제균율은 통계적으로 차이가 없는 것을 확인하였다. 비록 후향적 연구인 이유로 복약 순응도의 평가 및 제균 치료로 인한 부작용의 여부 등이 확인되지 못하였다는 제한점들이 있기는 하지만, 지금까지 시행된 몇몇의 연구들이 *H. pylori* 제균 치료 후 제균율에 영향을 주는 요인을

분석하면서 당뇨병이 *H. pylori*의 제균율에 영향을 주는지 여부를 확인하였던 연구들이었다면, 처음부터 당뇨병에 초점을 맞추어 당뇨병이 있는 환자와 당뇨병이 없는 환자를 대상으로 분석을 시행한 연구는 거의 없었다는 점에서 본 연구는 주목할 만 하다. 또한 이번 연구를 통해 1차 제균 치료로 시행하고 있는 표준 삼제 요법의 제균율이 감소하고 있음을 다시금 확인할 수 있어, *H. pylori*의 제균율의 향상을 위한 새로운 1차 제균 치료의 필요성이 다시금 제기되었다. 특히 만성 질환의 빈도가 점점 증가하는 현 시점에서 당뇨병, 만성 간질환, 만성 신질환 등을 동반한 *H. pylori* 감염 환자들에서의 제균율을 파악하고, 이러한 환자들을 위한 적절한 *H. pylori* 제균 치료법을 찾는 노력이 필요할 것으로 고려되며, 향후에는 만성 질환들이 있는 환자들을 대상으로 하여 약물의 종류, 용량, 사용 기간 등의 차이를 둔 전향적인 *H. pylori* 제균 치료 연구들도 시행되어야 할 것으로 생각된다. 이러한 연구들을 통해 만성 질환이 있는 환자들 뿐 아니라, 만성 질환이 동반되지 않은 *H. pylori* 감염 환자들에서도 *H. pylori*의 제균율의 향상에 도움이 될 수 있는 새로운 치료법들이 제안될 수 있을 것이라 기대한다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
2. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some industrial chemicals. Lyon, 15-22 February 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;60:1-560.
3. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
4. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea: is it time to change? *J Korean Med Sci* 2014;29:704-713.
5. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-496.
6. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:81-87.
7. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2011.
8. Korea Diabetes Association. *Korean diabetes fact sheet* 2015. Seoul: Korea Diabetes Association, 2015.
9. Perdicchi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol* 1996;19:149-154.
10. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. High seroprevalence

- of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. Dig Dis Sci 1996;41:458-461.
11. Kim SE, Park MI, Park SJ, et al. Second-line bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and impact of diabetes. World J Gastroenterol 2017;23:1059-1066.
 12. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. Gastroenterology 1998;115:1272-1277.
 13. Mor A, Berencsi K, Nielsen JS, et al. Rates of community-based antibiotic prescriptions and hospital-treated infections in individuals with and without type 2 diabetes: a danish nationwide cohort study, 2004-2012. Clin Infect Dis 2016;63:501-511.
 14. Yoo J, Yu YJ, Cho G, et al. *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with diabetes. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:83-87.