국내 클래리스로마이신 내성균에서 가장 효과적인 헬리코박터 제균 치료법

서민우, 정연정, 김준성, 김병욱

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 인천성모병원 소화기내과

Optimal First-line Eradication Regimens for *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Clarithromycin Resistance: A Pilot Study

Min Woo Seo, Yeon Jeong Jeong, Joon Sung Kim, Byung Wook Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Background/Aims: *Helicobacter pylori* eradication rates using first-line treatment have decreased due to clarithromycin resistance. The aim of this study was to investigate optimal eradication regimens for patients with clarithromycin resistance in Korea.

Materials and Methods: A total of 72 patients with confirmed clarithromycin resistance were enrolled from August 2015 to July 2017. Patients were randomized to a 7-day bismuth quadruple therapy (BQT) regimen or a 7-day metronidazole triple therapy (MTT) regimen. Eradication was confirmed using the ¹³C-urea breath test.

Results: There were no differences in baseline characteristics between the groups. Intention-to-treat eradication rates were 77.8% for the BQT group and 66.7% for the MTT group ($P=0.293$). Per protocol eradication rates were 87.5% for the BQT group and 77.4% for the MTT group ($P=0.292$). Adverse events were more frequent in the BQT group.

Conclusions: Eradication rates using MTT were comparable to those using BQT, and adverse events were less frequent in the MTT group. Thus, MTT may be considered as a first-line regimen for patients with clarithromycin resistance. Since this was a pilot study, a study with a large group is required. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2018;18:242-246)

Key Words: Clarithromycin; *Helicobacter pylori*; Metronidazole; Microbial drug resistance

서론

Helicobacter pylori 감염의 치료는 소화성 궤양의 재발을 억제하고, 조기 위암의 내시경 치료 후 이소성 병변의 발생을 감소시키며 위 변연부 B세포 림프종의 관해를 유도하는 것으로 알려졌다.^{1,2} 최근 연구에서 국내 *H. pylori* 유병률은 51%로 여전히 높은 유병률을 보이고 있다.³ 국내에서 *H. pylori* 제균 치료로는 proton pump inhibitor, clarithromycin, amoxicillin으로 구성된 삼제요법이 권고되어 왔다.^{4,5} 그러나 표준 삼제요법의 제균율은 꾸준히 감소하여 최근 80% 이하로 감소한 것으로 알려졌다.⁶ 이렇듯 제균율이 감소하는 중요한 원인으로

clarithromycin에 대한 *H. pylori* 균의 내성 증가를 생각할 수 있다. 국내에서 clarithromycin의 내성률은 2003~2005년 22.9%에서 2006~2008년 25.5%, 2007~2009년에는 37.0%로 유의하게 증가하였다는 보고가 있다.^{7,8} 삼제요법의 제균율은 clarithromycin 감수성이 있는 환자에서는 81~95%지만, 내성이 있는 환자에서는 0~48%로 저조하다.⁹ 따라서 선별적으로 clarithromycin에 대한 감수성 결과를 확인한 뒤 제균 요법을 선택적으로 사용한 경우 우월한 치료효과를 예상할 수 있다.^{10,11} 국내에서 clarithromycin 내성이 확인된 환자에서 일차 치료 약제에 대한 표준 가이드라인은 정립되지 않았다. 국내 가이드라인에서는 clarithromycin 내성이 확인된 환자에서는 bismuth를 포함한 사제요법(bismuth quadruple therapy, BQT)을 추천하고 있다.⁴ 하지만 이 요법은 복용법이 복잡할 뿐만 아니라 약제 부작용도 많아서 환자의 순응도가 낮다는 단점이 있다.¹² 최근 국내 연구에서 metronidazole을 포함하는 삼제요법(metronidazole triple therapy, MTT)이 일차 치료 약제로 효과적인 것으로 나타났다.¹³ 본 연구는 clarithromycin 내성이

Received: August 22, 2018 Revised: September 30, 2018 Accepted: October 3, 2018

Corresponding author: Joon Sung Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea

Tel: +82-32-280-5051, Fax: +82-32-280-5082, E-mail: kijoons@catholic.ac.kr

This work was supported by the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research Foundation Grant.

Copyright © 2018 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.

확인된 환자에서 bismuth 포함 사제요법과 metronidazole 포함 삼제요법의 제균율을 비교해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2015년 8월부터 2017년 7월까지 가톨릭대학교 인천성모병원을 내원하여 상부위장관 내시경을 통한 조직검사 및 Giemsa staining, polymerase chain reaction (PCR)에서 *H. pylori* 감염이 확인된 환자를 대상으로 하였다. 이 연구는 가톨릭중앙의료원 임상연구심사위원회(CMC IRB)의 승인을 받았다(IRB no. OC15EISI0085).

2. 방법

1) *H. pylori*의 진단

*H. pylori*의 감염 여부는 위내시경에서 위 체부와 위 전정부에서 각 2점씩 조직검사를 시행한 뒤 Giemsa 염색에서 헬리코박터균이 존재하는 것을 gold standard로 정의하였다. 또한, 검사에 동의하는 환자들에게는 위내시경 중에 위 체부와 위 전정부에서 각 1점씩 조직검사를 시행하여 dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR (DPO-PCR)을 검사하였다.

2) Clarithromycin 감수성 여부 확인

Clarithromycin 감수성 여부는 clarithromycin 내성과 관련 있는 23S rRNA의 점 돌연변이 중 대표적인 두 종류의 점 돌연변이인 A2142G, A2143G에 대해 Seeplex *H. pylori*-Clar ACE Detection (Seegene Inc., Seoul, Korea)을 사용하여 확인했으며 두 점 돌연변이에 대해 모두 wild type인 경우 clarithromycin에 감수성이 있는 것으로 판단했고 두 개 중 한 개라도 돌연변이인 경우에 내성이 있는 것으로 판정하였다.

3) 치료방법

고식적인 BQT는 esomeprazole (20 mg, 하루 2회; Hanmi Pharmaceutical Co. Ltd., Seoul, Korea), metronidazole (500 mg, 하루 3회; CJ Healthcare Co. Ltd., Seoul, Korea)과 bismuth subcitrate (300 mg, 하루 4회; Green Cross Corp. Ltd., Seoul, Korea), tetracycline (500 mg, 하루 4회; Chong Kun Dang Pharmaceutical Co. Ltd., Seoul, Korea)을 7일간 투여하였다. MTT는 esomeprazole (20 mg, 하루 2회), metronidazole (500 mg, 하루 3회), amoxicillin (1,000 mg, 하루 2회; Chong Kun Dang Pharmaceutical Co. Ltd.)을 7일간 투여하였다. 전체 복용해야 할 약의 90% 이상을 복용한 경우를 충분한 약제 순응도로 정의하였다.

4) 제균 판정

치료 후 제균 확인은 투약 종료 4주 뒤 ¹³C-요소호기검사

(¹³C-urea breath test, ¹³C-urea)를 시행하여 양성인 경우 제균에 실패한 것으로 판정하였다. 검사 시 최소 4시간 이상 금식하였으며 100 mg의 ¹³C-urea를 물 100 mL와 함께 복용하였고 20분 뒤 ¹³C-UBT (UBiT-IR 300; Photol OTSUKA Electronics, Osaka, Japan)를 시행하였으며, ¹³C-UBT의 값이 2.5%를 초과할 경우 양성으로 정의하였다. 또한, 약물 투여 후 외래에서 부작용 여부 및 순응도를 확인하였다.

5) 부작용 평가

제균 약제를 복용한 후 외래에 방문하여 문진으로 순응도 및 부작용을 확인하였다.

3. 통계 분석

통계처리는 윈도우용 SPSS 소프트웨어 ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 비연속 변수는 Pearson's chi-square test를 이용하였으며, 연속형 변수에 대해서는 independent samples t-test를 시행하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자 분석

본 연구에서 연구기간 중 clarithromycin에 내성이 있는 것으로 확인된 환자는 총 120명이었다. 이중 연구에 참여거부 의사를 밝힌 32명과 초기에 추적을 실패한 16명을 제외한 72명이 무작위 배정되었다. 무작위 배정에 따라 BQT군에 36명, MTT군에 36명 배정하였다. 전체 집단의 평균나이는 58.8±

Table 1. Baseline Characteristics of Intention-to-Treat Population

Characteristic	Bismuth quadruple therapy (n=36)	Metronidazole triple therapy (n=36)	<i>P</i> -value
Age (yr)	60.2±14.0	57.4±11.3	0.35
Sex (male/female)	17/19	24/12	0.10
Smoking	7 (19.4)	13 (36.1)	0.11
Drinking	12 (33.3)	19 (52.8)	0.10
Endoscopic diagnosis			
GU	12 (33.3)	11 (30.6)	
DU	6 (16.7)	10 (27.8)	
GU & DU	1 (2.8)	0	
Low grade maltoma	1 (2.8)	1 (2.8)	
EGCa	8 (22.2)	7 (19.4)	
Adenoma	8 (22.2)	7 (19.4)	
Drop out	4 (11.1)	5 (13.9)	0.76
Follow-up loss	3 (8.3)	4 (11.1)	
Discontinuous therapy	1 (2.8)	1 (2.8)	

Values are presented as mean±standard deviation, or number (%). GU, gastric ulcer; DU, duodenal ulcer; EGCa, early gastric cancer.

Fig. 1. Flow diagram of the study design and the intention-to-treat and per-protocol analysis. BQT, bismuth quadruple therapy; ITT, intention-to-treat; MTT, metronidazole triple therapy; PP, per-protocol.

12.7세였으며 남자가 41명(56.9%)이었다. 두 군 간의 연령, 남녀 비, 흡연력, 음주력 같은 기본변수에서 유의한 차이는 없었으며 내시경 소견에서도 유의한 차이는 없었다(Table 1). BQT 군에서 1명이 치료를 중단하였고, 3명이 추적 실패가 되었다. MTT군에서는 1명이 치료를 중단하였고, 4명이 추적 실패가 되었다. 약제 중단은 부작용과 관계없이 환자의 사정에 따라 임의로 중단되었다. 따라서 각각 32명과 31명에서 제균 치료와 추적 평가가 이루어졌다(Fig. 1).

2. *H. pylori* 감염 분석

내성균 검사 시행 후 총 72명의 환자가 clarithromycin에 대하여 내성이 확인되었으며 A2142에 대한 단독내성이 7명, A2143G에 대한 단독내성이 64명, 이 둘에 대하여 모두 내성이 확인된 환자수는 1명이었다(Table 2).

3. BQT와 MTT의 제균율, 순응도 및 부작용 비교

Intention-to-treat 분석에서 BQT의 제균율은 77.8%였으며 MTT의 제균율은 66.7%로 통계적인 차이는 없었다($P=0.293$). Per-protocol 분석에서 BQT의 제균율은 87.5%였으며 MTT의 제균율은 77.4%로 통계적으로 차이는 없었다($P=0.292$) (Table 3).

전체 72명의 환자 중 26.4% (19/72)에서 부작용이 나타났다. BQT 복용 후 부작용은 36.1% (13/36)에서 발생했으며 MTT 복용 후 부작용은 16.7% (6/36)에서 발생하여 BQT에서 부작용 발생 비율이 높은 경향을 보였다($P=0.061$). 부작용의 종류로는 BQT에서는 오심과 명치부 통증이 가장 높게 나타났고, MTT에서는 명치부 통증이 가장 높게 나타났다. 양 군의 약제 순응도는 각각 88.9% (32/36)와 86.1% (31/36)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.722$) (Table 4).

Table 2. *Helicobacter pylori* Infection Characteristics of Intention-to-Treat Population

Characteristic	Bismuth quadruple therapy (n=36)	Metronidazole triple therapy (n=36)
<i>H. pylori</i> positive site		
Antrum	1 (2.8)	4 (11.1)
Body	6 (16.7)	11 (30.6)
Both	28 (77.8)	18 (50.0)
All negative	1 (2.8)	3 (8.3)
<i>H. pylori</i> colonization		
Mild	19 (52.8)	15 (41.7)
Moderate	9 (25.0)	12 (33.3)
Marked	6 (16.7)	2 (5.6)
No report	2 (5.6)	7 (19.4)
Type of mutations		
A2143G mutant	32 (88.9)	32 (88.9)
A2142G mutant	3 (8.3)	4 (11.1)
Both	1 (2.8)	0

Values are presented as number (%).

고찰

국내에서 clarithromycin 내성률의 증가로 인해 삼제요법의 제균율이 감소하고 있다. 따라서 삼제요법을 대신할 일차 제균 치료법이 필요하다. 국내에서 삼제요법을 대신하기 위해 순차요법(sequential therapy), 동시요법(concomitant therapy) 등이 조사되었으나 모두 만족할 만한 성적을 이루지 못했다.¹⁴ 이는 아마도 국내에서 clarithromycin뿐만 아니라 metronidazole, quinolone 등에 대한 내성이 많기 때문인 것으로 추정된다.⁸ 따라서 항생제 내성이 높은 국내에서는 경험적 치료(empirical therapy)만으로는 좋은 제균 성적을 낼 수 없으며 항생제 감수성 결과(tailored therapy)에 따른 치료만이 좋은

Table 3. Efficacy for *Helicobacter pylori* Eradication

Variable	Bismuth quadruple therapy	Metronidazole triple therapy	P-value
Intention-to-treat eradication rates	28/36 (77.8)	24/36 (66.7)	0.293
Per-protocol eradication rates	28/32 (87.5)	24/31 (77.4)	0.292

Values are presented as number/total number (%).

제균 성적을 낼 수 있을 것으로 생각된다.

최근에 clarithromycin 내성은 DPO-PCR을 통해서 검사가 쉽게 가능해졌다. DPO-PCR은 clarithromycin에 내성을 나타내는 23S-RNA의 점 돌연변이를 확인하는 검사 방법이다. 이전 검사에서 DPO-PCR은 높은 민감도와 특이도를 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁵ 또한 DPO-PCR에서 감수성이 있는 것으로 나왔을 때 삼제요법의 제균율이 90% 이상으로 높게 보고되었다.¹⁶

DPO-PCR에서 내성이 확인된 경우 어떤 치료를 할 것인지는 아직 정립되지 않았다. 현재 가이드라인에서는 BQT를 투여할 것을 권고하고 있다.⁴ 그러나 BQT를 일차 치료약제로 투여하는 경우 복용 순응도가 떨어지고 부작용이 많다는 단점이 있다. 또한 BQT를 일차 치료 약제로 사용했을 경우 제균에 실패했을 때에 이차치료 약제를 선정하는 데 어려움이 있다는 단점이 있다. 따라서 본 연구는 clarithromycin 내성이 있는 환자에서 가장 효과적인 제균 치료법이 무엇인지 조사하기 위해 BQT와 MTT를 비교하였다. 그 결과 clarithromycin 내성이 확인된 환자에서 MTT의 제균율은 BQT보다 열등하지 않았다. 또한 부작용의 발생은 BQT에서 더 높은 경향을 보였다. 따라서 clarithromycin 내성 환자에서 일차 치료제로 MTT를 고려할 수 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 감수성 검사를 시행함에 있어 비용적인 면을 고려하지 않았다. 2018년 현재의 시점에서 PCR검사의 보험 가격이 고가이기 때문에 비용 대비 효과에 대한 심층 분석이 필요하다. 둘째, 파일렛 검사로서 표본의 수가 작다. 총 24개월을 초기 코호트 대상 선정기간으로 하였지만 본원에서 이루어진 모든 위내시경을 대상으로 하지 않았다. 그 중 40% 환자군(48/120)은 참여를 거부하거나 제균치료 전 추적에 실패하였다. 따라서 본 검사의 샘플 수에서는 통계적으로 무의미한 차이의 제균율을 보였지만 표본이 좀 더 커진다면 통계적으로 유의한 차이의 제균율을 보일 가능성이 있다. 반대로 부작용의 측면에 있어서도 bismuth 포함 사제의 부작용이 metronidazole 포함 삼제의 부작용보다 흔하지만 (36.1% vs. 16.7%) 통계적으로는 무의미한 결과값이 나왔다 ($P=0.061$). 따라서 본 연구는 작은 표본으로 인해 충분한 통계

Table 4. Adverse Event Profile

Variable	Bismuth quadruple therapy (n=36)	Metronidazole triple therapy (n=36)	P-value
Adverse events	13 (36.1)	6 (16.7)	0.061
Nausea	4	0	
Bitter taste	2	1	
Epigastric discomfort	3	2	
Rash	0	0	
Others	3	2	
Nausea, bitter taste & epigastric discomfort	1	0	
Nausea & bitter taste	0	1	

Values are presented as number (%).

적 유의성을 달성하였다고 보기에는 어려운 면이 있다. 셋째로 DPO-PCR검사는 2개의 점 돌연변이만 확인하기 때문에 얼마나 정확한지에 대해서는 논란이 있다.

결론적으로 clarithromycin 내성이 확인된 *H. pylori* 군에 대한 일차 치료로 metronidazole 포함 삼제요법은 기존의 bismuth 포함 사제요법에 비하여 제균율 면에서 통계적으로 차이가 없으나 부작용적인 면에서 우월하므로, 기존의 표준요법에 부작용으로 인해 문제가 있는 경우 대안으로 고려해 볼 수 있다. 하지만 이에 대해서는 향후 추가적인 대규모 연구가 필요하다.

ORCID

Min Woo Seo <https://orcid.org/0000-0001-6818-5505>

Yeon Jeong Jeong <https://orcid.org/0000-0003-1846-1203>

Joon Sung Kim <https://orcid.org/0000-0001-9158-1012>

Byung Wook Kim <https://orcid.org/0000-0002-2290-4954>

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. Moayyedi P. The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:347-361.
3. Lee JH, Choi KD, Jung HY, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. *Helicobacter* 2018;23:e12463.
4. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of

- Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
6. Gong EJ, Ahn JY. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:82-88.
7. Lee HK, Chae HS, Kang JO, et al. Multicenter study for the frequency of 23S rRNA point mutations associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Korea. Korean J Clin Microbiol 2008;11:84-89.
8. 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.
9. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, de Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy--the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1047-1055.
10. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2750.
11. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. Helicobacter 2016;21:29-34.
12. Salmanroghani H, Mirvakili M, Baghbanian M, Salmanroghani R, Sanati G, Yazdian P. Efficacy and tolerability of two quadruple regimens: bismuth, omeprazole, metronidazole with amoxicillin or tetracycline as first-line treatment for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer: a randomized clinical trial. PLoS One 2018;13:e0197096.
13. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. J Infect Dis 2013;208:1123-1130.
14. 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.
15. Woo HY, Park DI, Park H, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. Helicobacter 2009;14:22-28.
16. Yun JM, Kim JS, Ji JS, Kim BW, Choi H. Usefulness of dual priming oligonucleotide-polymerase chain reaction for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2016;16:147-151.