불응성 *Helicobacter pylori* 감염 환자들에게 유전자형 내성을 기반한 제균 치료는 유용한가?

김성은

고신대학교 의과대학 내과학교실

Is Genotypic Resistance-guide Eradication Therapy Effective for Patients with Refractory *Helicobacter pylori* Infection?

Sung Eun Kim

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

Article: Efficacies of genotypic resistance-guided vs empirical therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection (**Gastroenterology** 2018;155:1109-1119)

요약: 전 세계적으로 *Helicobacter pylori*의 항생제 내성률은 지속적으로 증가하고 있으며, 기존의 제균 치료에 실패한 *H. pylori* 감염 환자들에 대한 효과적인 구제요법(rescue therapy)의 필요성 역시 증가하고 있다.¹ 이 연구는 두 개 기관, 공개, 평행 그룹, 무작위 배정 연구로서 불응성 *H. pylori* 감염 환자들의 구제요법으로 유전자형 내성을 기반한 치료(genotype resistance-guided therapy)와 경험적 치료(empirical therapy) 중 어느 것이 보다 효과적인지를 비교하고자 하였다.² 2012년 10월부터 2017년 9월까지 20세 이상의 불응성 *H. pylori* 감염 환자들을 대상으로 하였으며, 불응성 *H. pylori* 감염은 과거 두 종류 이상의 *H. pylori* 제균 치료를 받았음에도 불구하고 *H. pylori* 제균에 실패한 환자들로 정의하였다. 이들에게서 한 군은 14일간의 유전자형 내성을 기반한 순차 치료($n=21$ in trial 1, $n=205$ in trial 2)를, 다른 한 군은 환자들의 과거 제균 치료 종류를 감안한 14일간의 경험적 순차 치료($n=20$ in trial 1, $n=205$ in trial 2)를 시행하였다. 순차 치료법은 첫 7일은 esomeprazole 40 mg과 amoxicillin 1 g을 하루 두 번 복용한 다음, 나머지 7일은 esomeprazole 40 mg과 metronidazole 500 mg, 그리고 1) levofloxacin 250 mg 또는 2) clarithromycin

500 mg 또는 3) tetracycline 500 mg을 하루 두 번 복용하는 것으로 구성하였다. 23S ribosomal RNA (rRNA)나 gyrase A에 대한 내성 관련 돌연변이 여부는 direct sequencing을 통한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사를 이용하였고, 제균 성공 여부는 요소호기검사를 통해 확인하였다. 일차 결과 지표는 치료 방법에 따른 제균율로 정하였다. Trial 1에서는 tetracycline 대신 doxycycline 100 mg을 사용하였는데, 제균 성공률이 유전자형 내성을 기반한 치료군에서는 17명(81%), 경험적 치료군에서는 12명(60%)으로 나타났다($P=0.181$). 하지만, 다른 순차 치료군들과 비교하였을 때, doxycycline을 포함한 순차 치료군의 제균율이 현저히 낮은 것으로 나타나서(15/26, 57.7%) doxycycline을 포함한 순차 치료법은 종결하기로 하고, trial 2부터는 doxycycline 대신 tetracycline으로 교체하여 연구를 지속하였다. Trial 2의 intention-to-treat (ITT) 분석 결과, 유전자형 내성을 기반한 치료군에서는 160/205명(78%), 경험적 치료군에서는 148/205명(72.2%)으로 두 그룹 간의 통계적인 제균율의 차이는 보여주지 못하였다($P=0.170$). 부작용 및 환자 순응도에서도 양 군 간의 의미 있는 차이는 없었다. 따라서, 두 종류 이상 *H. pylori* 제균 치료에 실패한 환자들이라고 할지라도 기존의 제균 치료력을 바탕으로 적절한 경험적 치료를 시행하는 것은 유전자형 내성을 기반한 치료 정도의 효과는 있으며 접근성, 비용, 환자들의 선호도 등의 여러 가지 부가적인 사항들을 고려할 때, 제균 치료력을 고려한 경험적 치료는 간단한 수준의 유전자형 내성을

Received: September 7, 2018 Revised: October 1, 2018 Accepted: October 5, 2018

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: solefiled@hanmail.net

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.

기반한 치료의 대안으로 받아들여질 수 있을 것으로 제안하였다.

해설: *H. pylori* 감염은 사람에게 존재하는 가장 흔한 만성 감염 질환 중 하나로서, 위염 및 소화성 궤양을 일으킬 뿐 아니라 위암과의 연관성도 보고되어 세계보건기구 산하 국제 암 연구소에서는 1등급 발암 물질로 규정하였다.³ 하지만, 항생제 내성 *H. pylori*는 전 세계적으로 증가하고 있는데, 이는 제균율에 직접적인 영향을 주어 *H. pylori* 제균율의 감소를 초래한다. 국내에서도 기존의 일차 표준 치료로 사용되던 양성자펌프억제제를 포함한 삼제요법의 제균율은 의미 있게 감소하고 있으며, 이차 표준 치료로 사용되던 비스무스를 포함한 사제요법의 제균율도 ITT 분석 결과 80% 미만, per protocol 분석 결과 90% 미만으로 기대에 미치지 못하는 것으로 보고된 바 있다.⁴ 2017년 세계보건기구에서는 새로운 항생제가 시급한 박테리아들을 보고하면서 clarithromycin 내성 *H. pylori*를 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)와 같은 등급으로 제시하였다.⁵ 이렇듯, *H. pylori* 제균 치료는 점점 더 어려워지고 있는 것이 현실이다.

H. pylori 제균율을 향상시키기 위해 다양한 방법들이 시도되고 있지만, 항생제 내성과 관련하여 가장 효과적이라고 할 수 있는 것은 항생제 감수성 검사를 이용한 개인별 환자 맞춤 치료(tailored therapy)이다. 즉, *H. pylori*에 감염된 환자들의 위에서 직접 조직을 얻어 *H. pylori*를 확인하고 배양한 후, 각각의 항생제에 대해 감수성 검사를 실시하고 그 결과에 따라 항생제를 조합하여 처방하는 것이다. Maastricht V/Florence consensus report에서도 이차 치료에 실패한 후에는 균을 배양하여 항생제 감수성 검사를 하거나 유전자형 내성에 대한 분자 측정을 해 볼 수 있다고 권고하였으나,⁶ 배양 및 항생제 감수성 검사는 배양이 가능한 기술과 장비가 구비되어야 하고 균을 배양했다 하더라도 항생제 감수성 검사를 시행하는 데에는 많은 노력이 요구되므로, 실제 임상에서 널리 활용하기에는 어려움이 있다. 이러한 단점을 일부 보완하는 방법으로 이용되는 것이 PCR이다. 이것은 내성률이 높다고 알려진 clarithromycin에서 내성을 일으키는 주된 기전인 23S-rRNA (A2142G, A2142C, A2143G)의 점 돌연변이와 levofloxacin에서 내성을 일으키는 주된 기전인 gyrase A gene (87, 88, 91, 97)의 점 돌연변이를 이용하여 각 항생제에 대한 *H. pylori* 내성 여부를 확인하는 방법인데, 배양을 통해 항생제의 내성 여부를 확인하는 방법에 비해 진단을 하기까지 수 시간밖에 소요되지 않고, 방법 역시 간단하다는 장점이 있다.⁷ 하지만 이것 역시도 경험적 치료와 비교한다면, 조직을 얻기 위해 내시경을 해야 하고 유전자형 검사를 시행해야 하는 등의 추가적인 비용이 발생한다. 물론 우리나라의 상황과는 다르겠지만, 두 군의 제균율을

기준으로 분석하였을 때, 이 논문의 저자들은 불응성 *H. pylori* 감염 환자 한 명을 추가로 치료하려면, 유전자형 내성을 기반한 치료군에서는 경험적 치료군보다 \$6,920가 더 필요하다고 추정하였다.²

이번 연구는 불응성 *H. pylori* 감염 환자들에서 유전자형 내성을 기반한 치료와 경험적 치료의 효과를 무작위 방법으로 비교한 최초의 연구이다. 이 연구에서 경험적 치료의 제균율이 유전자형 내성을 기반한 치료의 제균율에 비해 열등하지 않은 결과를 보여준 이유는 불응성 *H. pylori* 환자들을 대상으로 하였다는 점과 이 환자들에서 예전 제균력을 자세히 파악하여 기존에 사용하지 않은 항생제를 중심으로 처방한 점이라 고려된다. 왜냐하면, 근래에 보고된 PCR을 이용한 제균 치료 연구 결과들에 따르면 유전자형 내성을 기반한 치료는 경험적 치료보다 월등히 높은 제균율을 보여주었는데, 이것은 특히 일차 제균 치료에서 더욱 효과적인 것으로 나타났다.^{8,9} 최근 527명의 환자들을 대상으로 한 국내 연구에서도 208명에서는 유전자형 내성을 기반한 치료를, 319명에서는 경험적 치료를 일차로 시행하였을 때 제균율은 각각 91.8%와 72.1%로($P<0.01$) 유전자형 내성 치료가 통계적으로 의미 있게 높은 것으로 보고하였으며,⁸ 또 다른 국내 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보여주었다(92.7% vs. 76.5%, $P<0.001$).⁹ 통계적으로 의미는 보여주지 못하였으나, 이 연구에서도 유전자형 내성을 기반한 치료군에서 경험적 치료군보다 높은 제균율을 나타내었다(78% vs. 72.2%).² 그리고, 이번 연구에서는 치료에 실패한 환자들을 대상으로 다시 제균 치료를 시도하였는데 경험적 치료군에서는 유전자형 내성을 기반한 치료를, 유전자형 내성 기반 치료군에서는 제균 치료력을 감한 경험적 치료를 시행하였을 때 각각의 제균율은 35% (14/36)와 10.8% (4/37)로 유전자형 내성을 기반한 치료를 추가로 시행한 군에서 의미 있게 높은 것으로 나타났다($P=0.016$).² 또한 비용적인 측면에서도 우리나라를 기준으로 economical modelling을 적용하면, 1차 치료에서 PCR을 기반한 치료와 경험적 치료의 치료 비용은 각각 \$120.0와 \$92.4로 두 그룹 간의 차는 약 \$30인 것으로 나타났다.⁸ 본 연구가 시행된 대만과 우리나라는 제반 여건에 있어 차이가 있기 때문에, 접근성 및 비용 등을 감안할 때 경험적 치료가 유전자형 내성을 기반한 치료의 대안으로 가능하다는 대만의 결과를 우리나라에 그대로 적용하는 것과 불응성 *H. pylori* 감염 환자들에서 유전자형 내성을 이용한 치료의 역할에 대해서 숙단하는 것은 이르며, 이는 향후 보다 대규모의 연구를 통해 규명해야 할 것이다.

다음으로, 이 연구에서는 ITT 분석 결과 levofloxacin을 포함한 순차 치료의 제균율(86.5%)이 clarithromycin을 포함하였거나(72.7%) tetracycline을 포함한(70.0%) 순차 치료군의 제균율보다 높은 것으로 나타났다.² *H. pylori*의 항생제 내성 유병률

에 대해 최근에 나온 메타분석 연구에 따르면, *H. pylori*의 levofloxacin 내성률은 대만에서는 15% 미만으로 나타났지만, 우리나라는 28%, 중국의 경우는 33%인 것으로 보고되어,¹⁰ levofloxacin을 이용한 순차 치료의 제균율이 이번 연구 결과와 같이 높게 나올지에 대해서는 불확실하다. 따라서, 제균 치료력을 바탕으로 한 경험적 치료를 한다고 할지라도, 국내 환자들을 대상으로 할 때에는 우리나라에 적합한 제균 치료법을 고민해야 할 것이다.

이상의 내용을 정리해 보면, 불응성 *H. pylori* 감염 환자들에서 후속 제균 치료를 결정하는 경우에 있어 배양을 통한 항생제 감수성 검사나 유전자형 내성 검사를 바탕으로 제균 치료를 시행하는 것은 여전히 중요하다. 하지만, 검사의 여건이 갖춰져 있지 않거나 비용 및 접근성 등을 감안한다면, 제균 치료력을 바탕으로 한 경험적 치료 역시 임상에서 시행해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

ORCID

Sung Eun Kim <https://orcid.org/0000-0002-1835-4830>

REFERENCES

1. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:707-715.
2. Liou JM, Chen PY, Luo JC, et al. Efficacies of genotypic resistance-guided vs empirical therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2018;155:1109-1119.
3. 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.
4. 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* 2016;21:266-278.
5. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318-327.
6. 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.
7. Liou JM, Chang CY, Sheng WH, et al. Genotypic resistance in *Helicobacter pylori* strains correlates with susceptibility test and treatment outcomes after levofloxacin- and clarithromycin-based therapies. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1123-1129.
8. Gweon TG, Kim JS, Kim BW. An economic modeling study of *Helicobacter pylori* eradication: comparison of DPO-based PCR and empirical treatment. *Gut Liver* 2018. doi: 10.5009/gnl18079. [Epub ahead of print]
9. Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. Cost-effectiveness of a tailored *Helicobacter pylori* eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018. doi: 10.1111/jgh.14383. [Epub ahead of print]
10. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology* 2018;155:1372-1382.