

Supplementary material 1. Korean translation of the article

헬리코박터 파일로리 치료 환자의 임상적 특징과 치료 경로 분석-공통 데이터 모델 기반 단일기관 코호트 연구

서승인^{1,2}, 김태준³, 최윤진⁴, 방창석^{1,2}, 이용강⁵, 이문원⁶, 남수연⁷, 신운건^{1,2}, 대한상부위장관·헬리코박터학회 빅데이터 연구회

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 한림대학교 간소화기 연구소², 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과³, 연세대학교 의과대학 내과학교실⁴, 국민건강보험 일산병원 소화기내과⁵, 부산대학교 의과대학 내과학교실⁶, 경북대학교 의과대학 내과학교실⁷

서론

우리나라 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염의 진단과 치료에 대한 진료 지침이 4번째 개정되어 2020년에 발표되었으나, 진료 지침에 따라 치료 패턴에 변화가 있었는지에 대한 연구는 부족한 실정이다.¹ 우리나라에서는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), clarithromycin, amoxicillin을 하루 2회 7~14일간 투여하는 clarithromycin 기반 삼제요법을 1차 제균 치료로 오랫동안 사용해 왔으나, 제균율은 지속적으로 감소하여 최근에는 80% 미만의 제균율을 보고하고 있다.^{2,3} 따라서, 2013년에 개정된 국내 진료 지침에서는 clarithromycin에 대한 내성이 의심되는 경우에 1차 제균 치료로 bismuth 기반 사제요법을 사용하도록 권고하였다.⁴ 이후 2020년부터는 중합효소 연쇄반응(PCR) 검사 또는 유전자 염기서열분석 검사 후 clarithromycin 내성 돌연변이의 유무에 따라 치료제를 선택하는 맞춤형 치료가 도입되었으나, 실제로 치료 패턴의 변화가 있는지에 대해서 잘 알려지지 않은 상태이다.⁴ 최근에 유럽에서 발표된 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 대한 레지스트리 연구에서는 유럽의 각 나라마다 이질적인 치료 패턴을 보고하여, 삼제요법에서 사제요법으로의 변경이 필요함을 권고하는 유럽 진료 지침에도 불구하고 실제의 치료 패턴은 변화하지 않았음을 보여준 바 있다.^{5,6}

한편, 의료 데이터는 저장된 구조와 형식의 이질성, 방대한 자료 크기, 정제되지 않은 특성 등으로 각 병원의 자료를 통합하여 연구에 이용하는 데 기술적인 어려움이 있었고, 기관마다 다른 자료 공개 정책, 개인정보 보호 문제 등으로 연구자 간의 공유가 쉽지 않았다. 그러나 최근에는 이러한 단점을 극복하여 쉽게 연구에 적용할 수 있는 공통 데이터 모델(common data model, CDM)을 이용한 분산 연구망(distributed research network)이 주목을 받게 되었다.⁷ Observational Medical Outcomes Par-

tnership (OMOP)-CDM은 Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) 국제 컨소시엄이 개발 운영하는 공통 데이터 모델로서, 이를 활용하여 전 세계에서 다양한 다국적 연구가 진행되었다.⁸⁻¹¹ 국내에서는 산업통상자원부에서 2018년부터 CDM 기반 분산형 바이오헬스 빅데이터 플랫폼 구축 사업을 추진하여 전국의 약 40개 병원들의 전자의무기록 자료를 OMOP-CDM으로 변환하여 바이오헬스 융합 빅데이터망이 구축된 상태이다.

이를 통해 코호트 특성 분석(cohort characterization)을 이용하면 clarithromycin 기반 삼제요법을 받은 환자군에서 이전에 복용한 약제나 질병 등에 대한 분석이 용이하여 항생제 노출력을 분석할 수 있고, 치료 경로(treatment pathway) 분석을 통해 헬리코박터 파일로리 치료 패턴에 대한 분석과 시각화가 가능하다. 따라서 이 연구에서는 CDM으로 변환된 단일기관 자료를 이용하여 clarithromycin 기반 삼제요법으로 제균 치료를 받은 환자의 특성과 항생제 노출력에 대하여 분석하고, 우리나라 헬리코박터 파일로리 진료 지침 3차 개정안이 발표된 이후, 2014년 1월 1일을 전후로 하여 제균 치료의 패턴에 변화가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 데이터베이스

CDM으로 변환된 강동성심병원 전자의무기록 데이터베이스(Kangdong Sacred Heart Hospital Common Data Model, KDH-CDM)를 사용하여 연구를 진행하였다. 이 데이터베이스는 1,689,604명 환자의 2004년부터 2019년까지 16년 동안의 진료 자료를 포함하고 있으며 이전에 발표한 연구에 사용된 바 있다.¹² 이 데이터베이스에는 환자가 내원하여 처방받은 약제, 진단명, 내시경을 포함한 시술, 수술, 혈액 검사, 급속 요소 분해효소 검사(rapid urease test, CLOtest, Pronto Dry New; Medical Instruments Co., Herford, Germany), 요소호기 검사(urea breath test, ¹³C-UBT; UBiT-IR 300, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) 시행 여부가 포함되어 있다.

OHDSI 커뮤니티가 개발한 ATLAS는 연구설계, 코호트 추출, 유병률 계산, 대규모 성향점수매칭, 코호트 특성 분석, 인공지능 기반 예측 등의 분석을 할 수 있는 웹 기반 오픈 플랫폼이다.¹³ ATLAS 버전 2.7.6을 사용하여 연구를 설계하였고, 데이터 수요자와 공급자 연계 및 다기관 분석이 가능한 FEEDER-NET이라는 중계 플랫폼을 이용하여 분석을 시행하였다.⁷ 이 연구는 강동성심병원 의학연구 윤리심의위원회의 결정에 따라 심사가 면제되었다(IRB 2021-11-001).

2. 코호트 생성

헬리코박터 파일로리 치료의 경로 분석을 위해 급속 요소 분해효소 검사 또는 헬리코박터 파일로리 항체 검사(Genedia *H. pylori* ELISA; Green Cross Medical Science Co., Seoul, Korea)를 처음으로 시행받은 18세 이상의 성인 환자 29,458명을 대상 코호트(target cohort)로 항생제 치료 패턴을 분석하였다. 사건 코호트(event cohort)는 대상 코호트에 포함된 시점 이후에 clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, bismuth subcitrate, tetracycline 혹은 levofloxacin을 7~14일간 처방받은 경우로 정의하였다. 대상 코호트를 2014년 1월 1일 이전과 이후로 나누어 진료 지침 발표 전후의 제균 치료 패턴을 비교하였다. 또한, 최초로 clarithromycin 기반 삼제요법으로 PPI, amoxicillin, clarithromycin을 7~14일간 동시에 사용하고 한 달 이후에 요소호기 검사를 시행한 환자 코호트를 만들고 clarithromycin 기반 삼제요법 이후 2차 치료로 PPI, bismuth subcitrate, tetracycline, metronidazole을 동시에 7~14일간 처방받은 환자와 처방받지 않은 환자군으로 나누어서 항생제 노출력의 차이를 분석하였다.

3. 치료 경로 분석

치료 경로 분석은 대상 코호트 진입 시점 이후에 발생한 사건을 요약하는 방법으로, 인구집단 내의 약제 사용을 포함한 치료 현황에 대한 중요한 근거를 제시할 수 있다.¹⁴ 실제로 이전 OHDSI 국제 연구에서 OMOP-CDM 자료로 2형당뇨병, 고혈압, 우울증에 대한 치료 경로의 특징을 분석하여 각 질병에서 처음 사용하는 약물, 가장 흔하게 사용하는 약물과 이후의 치료 패턴을 sunburst plot으로 시각화하여 보고하였다.¹⁵ ATLAS 플랫폼에 있는 코호트 경로(cohort pathway) 탭을 이용하여 대상 코호트와 사건 코호트를 불러와서 실행을 하고 R 통계 프로그램을 통해 치료 경로에 대한 시각화 도표를 생성하였다. 생성된 도표를 클릭하여 전체 대상 코호트 중 치료 경로에 속하는 환자의 분율과 이후 치료에 대한 패턴을 확인하였다.

4. 임상적 특성 분석

ATLAS의 characterization 탭에서는 대상 코호트의 특성 분석이 가능한데, 이를 이용하여 다기관 데이터베이스에 적용할 수 있다. 특성 분석을 위해서는 하나 이상의 코호트와 분석하고자 하는 하나 이상의 속성이 필요하다. 우선, 설정한 대상 코호트에 대해서 특성 분석 도구(feature analysis)를 통해 우리가 알아보고자 하는 속성에 대하여 정의하게 되는데, 본 연구에서

는 기본적인 인구통계학적인 정보와 코호트 진입 이전 1년 이내의 약물과 진단명 이외에 코호트 진입 이전 macrolide, amoxicillin, metronidazole 항생제 노출에 대한 코호트를 만들어 이 속성에 대하여 추가로 분석하였다.

5. 통계적 분석

ATLAS를 통해 얻은 결과를 토대로, 범주형 변수는 카이제곱 검정(chi-square test)을 사용하여 비교 분석하였고 MedCalc[®] 통계프로그램 version 20.106 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 통해 시행하였다.^{16,17} P값이 0.05 미만일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 헬리코박터 파일로리 치료 패턴의 변화

헬리코박터 파일로리 검사를 시행한 환자 총 29,458명 중에서 급속 요소 분해효소 검사를 받은 환자는 15,444명, 혈청 헬리코박터 파일로리 항체 검사를 시행받은 환자는 14,014명으로 이 중에서 치료 경로에 들어간 환자는 총 7,647명으로 전체 검사 환자의 26%였다. 전체적인 흐름도와 제외 또는 포함된 환자는 Fig. 1에 도식화되어 있다. 치료 경로에 들어간 7,647명 중 5,547명(72.5%)에서 clarithromycin, amoxicillin을 7~14일간 동시에 처방받았고, 1차로 bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline을 7~14일간 동시 처방받은 환자는 138명(1.8%)이었다(Fig. 2A). 본원에서는 순차 치료나 동시 치료를 시행하지 않았고, metronidazole, amoxicillin 치료군이 175명(2.3%)이었으며, 그 외의 단일 항생제 치료는 clarithromycin 4.1%, metronidazole 5.3%, levofloxacin 7.1%로, 이는 헬리코박터 파일로리의 치료와 관련이 없는 항생제 노출일 것으로 생각한다(Fig. 2A). 이를 2014년 1월 1일 전후로 나누어 치료 경로를 분석하였을 때 2014년 1월 1일 이전에는 3,956명 중 75명(1.9%)에서 1차로 bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline 치료를 받은 반면, 2014년 1월 1일 이후에는 1,904명 중에서 63명(3.3%)으로 차이가 있었다($P < 0.001$) (Fig. 2B). 또한 amoxicillin, metronidazole 치료의 경우 2014년 이전에 3,956명 중 31명(0.8%)에서 2014년 이후 1,904명 중 144명(7.6%)으로 증가하였다($P < 0.001$).

2. Clarithromycin 기반 삼제요법 치료 환자들의 기본 특성

최초로 PPI, clarithromycin, amoxicillin을 동시에 7~14일간 받은 환자 5,547명 중에서 한달 이후 요소호기 검사를 시행한 환자는 3,138명이었다(Fig. 1). 이에 대한 임상적 특징 분석 결과 평균 나이는 53.10 ± 13.34 세, 남성의 비율은 60.6%였다(Table 1). 제균 치료의 적응증이 되는 소화성 궤양의 비율은 2,612명(83.2%)이었으며 위암은 178명(5.7%), 그 외의 경우가 348명(11.1%)이었다. 제균 치료 전에 소화성 궤양과 연관된 약제의 처방력을 분석한 결과 비스테로이드소염제 16%, 항혈전제 14.3%, 스테로이드는 7.5%였다. 항혈전제 중에서 aspirin 8.5%, clopidogrel 3.2%였다. 제균 치료 이전 항생제 처방력은 약물의 성분을 모두 포함하여 분석하였고, macrolide계 항생제 7.4%(clarithromycin 3.3%, roxithromycin 1.9%, azithromycin 1.8%), metronidazole 3.7%, amoxicillin 7.9%으로 amoxicillin 노출력이 가장 많았다(Table 1).

Clarithromycin 기반 삼제요법을 받고 요소호기 검사를 시행한 3,138명 중에 bismuth 기반 사제요법을 시행한 환자는 632명, bismuth 기반 사제요법 치료를 받지 않은 환자는 2,506명으로, 이를 통해 대략적인 clarithromycin 기반 삼제요법의 제균율을 79.8%로 유추하였다.

3. Clarithromycin 기반 삼제요법 치료 환자에서 2차 치료 시행 여부에 따른 항생제 노출력 비교

1차 제균 치료로 clarithromycin 기반 삼제요법을 처방받은 이후에 요소호기 검사를 시행한 환자에서 bismuth 기반 사제요법 유무에 따라 항생제 노출력을 비교하였다. 1차 제균 치료 실패로 유추할 수 있는 bismuth 기반 사제요법 시행군($n=632$)과 제균 치료 성공으로 유추할 수 있는 bismuth 기반 사제요법을 시행하지 않은 군($n=2,506$)에서 macrolide계 항생제의 노출력은 14.7% vs. 5.5% ($P<0.001$), amoxicillin 노출력은 10.6% vs. 7.3% ($P=0.006$)로 bismuth 기반 사제요법을 시행한 군에서 macrolide계 항생제와 amoxicillin의 노출력이 통계적으로 의미 있게 높은 결과를 보였다. 그러나 metronidazole 노출력에서는 두 군 간에 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 2).

고 찰

2013년 7월에 발표된 우리나라 헬리코박터 파일로리 진료 지침에서 clarithromycin 항생제에 대한 내성이 의심되는 경우 1차 제균요법으로 bismuth 기반 사제요법을 권고하였으나 실제 치료 패턴 변화에 대한 국내 연구는 아직까지 없었다. 이번 연구에서는 CDM으로 변환된 단일기관 자료를 이용하여 헬리코박터 파일로리 검사를 시행한 환자에서 2014년 1월 1일 전

후로 치료 패턴의 변화와 1차 제균 치료 환자의 임상적 특성과 항생제 노출력에 대하여 분석하였다. 2014년 1월 1일 이전에는 1.9% (75/3,956)에서 1차 제균 치료로 bismuth 기반 사제요법을 받은 반면, 2014년 1월 1일 이후에는 3.3% (63/1,904)에서 bismuth 기반 사제요법으로 1차 제균 치료를 받은 것으로 나타나 진료 지침 개정 후 그 비율이 통계적으로 의미 있게 증가하였으나 그 비율이 여전히 높지 않음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 bismuth 기반 사제요법의 부작용에 대한 걱정으로 인한 의료인의 삼제요법 선호로 인한 결과일 가능성과 개정된 진료 지침에서 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth 기반 사제요법을 치료할 것을 권고하였는데,⁴ 내성이 의심되는 경우라는 표현이 모호하여 의료진들의 판단에 어려움을 주었을 가능성이 있다. 또한 clarithromycin 내성 검사 후 내성이 있을 경우 PPI, amoxicillin, metronidazole 삼제요법으로 치료한 빈도가 현저히 증가한 점도 영향을 주었을 것으로 생각한다.

27개 국가의 30,394명을 대상으로 2013년부터 2018년까지 5년 동안의 헬리코박터 파일로리 치료 패턴을 보고한 유럽의 최근 레지스트리 연구 결과를 살펴보면, 78%의 환자가 경험적 치료를 받았으며 clarithromycin 기반 삼제요법이 39%로 가장 많았으나, 지역마다 치료 패턴이나 기간이 현저히 달랐다.⁵ 유럽의 남서부와 중부에서는 63~82%에서 동시 치료를 포함한 사제요법을 선호하고 있는 반면에, 유럽 대부분의 지역에서 clarithromycin 기반 삼제요법을 사용하고 있었다.⁵ 유럽 진료 지침은 clarithromycin 내성률이 15% 이상인 지역에서는 사제요법을 권고하고 있으나, 실제 치료에서는 사제요법을 많이 쓰지 않고 있으며, 이처럼 진료 지침을 따르지 않기 때문에 치료 실패율이 높다고 분석하였다.^{5,6}

이번 연구는 일정한 기간 동안에 처방받은 모든 약물의 치료 패턴을 분석할 수 있는 CDM 기반 빅데이터 자료를 사용하였기 때문에 실제 임상 현장을 더 잘 반영할 수 있다는 장점이 있다. 특히, OMOP-CDM 변환 자료는 익명화되어 있어 개인 정보의 유출 위험이 없으며, 각 병원마다 똑같은 데이터 구조로 변환되어 있어 다기관 연구를 수월하게 시행할 수 있고, 철저한 분석 코드를 다른 연구자와 공유하여 오류를 수정하여 신뢰성을 높일 수 있다는 장점이 있다.⁷ 또한, 급속 요소 분해효소 또는 혈청 헬리코박터 파일로리 항체 검사를 시행받은 환자를 모두 포함하여 헬리코박터 파일로리 진단 검사를 받은 코호트를 만들어 선택 비뮴을 최소화하고자 하였다.

본원에서는 요소호기 검사 시행 여부가 CDM으로 변환되었으나 결과에 대한 텍스트 자료 변환은 이루어지지 않았기 때문에 clarithromycin 기반 삼제요법 치료 후 요소호기 검사를 시행한 환자에서 bismuth 기반 사제요법의 추가 처방 여부를 확

인하여 제균율을 유추하였다. 본 기관에서 2004년부터 2019년까지 시행한 clarithromycin 기반 삼제요법의 추정 제균율은 79.8%로, 2001년부터 2010년까지 조사한 전국 제균율 연구에서 발표한 결과(84.9~87.5%)보다 낮았으며,³ 2007년 이후 발표된 무작위 배정 임상시험 결과를 분석하여 2020년에 개정된 국내 진료 지침에서 제시한 per protocol 제균율 79.6%와 유사한 결과를 보였다.¹ 그러나 이 연구에서 제시한 clarithromycin 기반 삼제요법의 제균율은 경험적 치료와 clarithromycin 내성 검사 기반의 맞춤형 치료를 포함한 제균율이므로 경험적 치료의 실제 제균율은 더 낮을 것이다. 특히, 최근에 발표된 다기관 무작위 대조 연구에 의하면 clarithromycin 내성이 있는 경우 amoxicillin, metronidazole 치료의 제균율이 bismuth 기반 삼제요법의 제균율보다 낮았음을 고려해 보면(bismuth quadruple therapy vs. metronidazole-intensified therapy; 95.1% vs. 76.4%, $P=0.001$),¹⁸ clarithromycin 내성 환자에서 맞춤형 치료로 사용한 amoxicillin, metronidazole 치료가 이 연구에 포함되어 있어서 전체적인 1차 제균율 또한 높지 않았을 것으로 예상된다.

Clarithromycin 기반 삼제요법 제균율의 감소는 항생제 내성률의 증가와 관련이 있으며 이는 제균 치료 이전의 항생제 노출력과 밀접한 관계가 있다.^{3,19-21} 예상대로, 이번 연구에서도 1차 치료 실패 환자군에서 macrolide계 항생제(14.7% vs. 5.5%, $P<0.001$)의 노출력이 치료 성공 환자군에 비해 더 많았다. 따라서, macrolide계 항생제에 노출력이 있는 환자는 경험적 치료보다 clarithromycin 내성 검사 기반의 맞춤형 치료가 더욱 필요할 것으로 생각한다. Amoxicillin 노출력(10.6% vs. 7.3%, $P=0.006$)도 치료 실패군에서 많았는데, amoxicillin의 내성이

제균 실패와 연관이 있다는 연구 결과가 있으나,²² amoxicillin의 국내 내성률은 9.5% 정도이며,³ 제균 치료 실패에 영향을 미치는 주요 항생제는 아닌 것으로 알려져 있어 본 연구에서의 통계적 차이의 임상적 의미는 적다고 생각한다.

이번 연구는 단일기관의 CDM 데이터베이스를 기반으로 분석한 연구로서 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 같은 환자가 다른 병원에서 진단된 질병 또는 약물에 대해서는 확인이 어려운 단점이 있다. 이에 대해서는 후속 연구로 국민건강보험공단이나 심사평가원 CDM 자료 등을 적용해 검증해 볼 필요가 있다. 둘째, 요소호기 검사 결과나 Giemsa stain 결과와 같은 텍스트 자료 및 clarithromycin 내성 돌연변이 검사가 CDM으로 변환되지 못하여 정확한 제균율이나 맞춤형 치료에 대한 정보 등을 확인하기 어려웠다. 셋째, 1차 제균 치료에 실패했으나 2차 제균 치료 거부로 사제요법을 받지 않은 환자가 제균된 환자로 잘못 분류되는 경우가 있고, 요소호기 검사 전 PPI 복용 여부를 통제하지 않아 요소호기 검사의 위음성 결과가 포함되었을 가능성이 있어, 이 연구에서 추정된 1차 제균 치료의 제균율은 과대 평가되었을 가능성이 있다.

그럼에도 불구하고, 이 연구는 처음으로 CDM 자료를 이용한 치료 패턴과 임상적 특징 분석을 시행하였으며, 이번에 개발한 분석 코드를 통해 비교적 쉽게 다기관 또는 공공의료 자료에 적용하여 지역별 항생제 노출력의 차이 등을 분석해 볼 수 있다는 점에서 의의가 있다고 생각한다.

결론적으로, 국내 단일기관의 CDM 자료로 지난 16년간의 헬리코박터 파일로리 치료 패턴을 분석하였을 때 2013년 진료 지침 발표 이후 1차 제균 치료로서 bismuth 기반 삼제요법의 사용은 1.4% 증가에 그쳤다.