

## 헬리코박터의 항생제 내성

### Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Infection

Jae G. Kim, Beom Jin Kim

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine,  
Seoul, Korea

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) causes chronic gastritis, peptic ulcer disease, primary B-cell gastric lymphoma, and adenocarcinoma of the stomach. The eradication of *H. pylori* infection requires combination of antibiotics including proton pump inhibitors. However, development of antibiotic resistance is a major cause of treatment failure. To select an appropriate regimen, systemic information on the antibiotic resistance is mandatory. *H. pylori* acquires resistance essentially via point mutations, and this phenomenon is found with most antibacterials. The prevalence of primary antibiotic resistance in *H. pylori* strains isolated from Korean patients has been increasing along with the shift to high minimum inhibitory concentrations from 1987 to 2009. Moreover, MIC values of secondary isolates were higher than those of primary isolates. In addition, there is an increasing tendency for the emergence of strains with multi-drug resistance. Resistance rates of *H. pylori* to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin have been reported up to 18.5%, 38.5%, 66.2%, 34.6%, 34.6%, 29.5%, and 23.2%, respectively. Especially, antibiotic resistance to metronidazole or clarithromycin affects undermining the efficacy of eradication treatment. Further nation-wide surveillance regarding the effect of antibiotic resistance on the eradication rate is necessary to establish the appropriate treatment for *H. pylori* infection. (The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research 2011;11:13-20)

**Key Word:** *Helicobacter pylori*

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김재규, 김법진

접수일 : 2011년 5월 25일

승인일 : 2011년 6월 2일

연락처 : 김재규

서울시 동작구 흑석동 224-1번지

우편번호: 156-755

중앙대학교병원 소화기내과

Tel: 02-6299-3147

Fax: 02-825-7571

E-mail: jgkimd@cau.ac.kr

## 서 론

항생제의 개발은 현대 의학이 이룩한 가장 위대한 업적 중의 하나로서 페니실린이 도입된 1940년 이후 수많은 감염질환의 완치가 가능해졌다. 그러나 항생제가 임상의학에 도입된 지 불과 60여년 만에 항생제 내성의 광범위한 출현은 각종 감염질환의 치료 실패와 치명적인 결과를 일으키고 있다.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 만성 위염, 소화성 궤양, 위 MALT (mucosa associated lymphoid tissue) 림프종, 그리

고 위암 등 소화기 질환의 원인 혹은 위험 인자로 알려져 있다.<sup>1-3</sup> 항생제 중에서 *H. pylori* 제균에 사용하는 항생제는 amoxicillin, clarithromycin과 대체 항생제로 제시되는 metronidazole, tetracycline, quinolone 등이 있다. 국내에서는 *H. pylori* 제균을 위해 강력한 위산 분비 억제제인 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 기본으로 2개의 항생제(amoxicillin, clarithromycin)를 추가하는 3제 요법이 일차 치료로 사용되고 있다.<sup>4</sup> 그러나, 현재 가장 효과적인 것으로 알려져 있는 일차 치료약제를 투여한 경우에도 약 15~20%의 환자들에서는 치료 실패를 경험하게 되는데, 이는 항생제 내성률의 증가에 의한 요인이 많은 것으로 판단되며, 항

후 제균율은 더욱 감소할 것으로 예상된다.<sup>5,6</sup>

*H. pylori* 치료에 있어서 과거에는 clarithromycin과 metronidazole에 대한 내성 증가가 문제가 되었으나 최근 국내에서 tetracycline과 amoxicillin에 대한 내성도 증가하여 이에 대한 적절한 검토가 필요한 상황이다. 이번 논고에서는 *H. pylori* 치료에 널리 사용되는 항생제를 중심으로 *H. pylori*의 항생제 내성 기전과 국내의 항생제 내성 현황에 대하여 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. *H. pylori*에 대한 MIC 정의

일반적으로 세균의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 액체 배양한 시험관에서 균 성장을 육안적으로 확인하지 못하는 항생제의 최소 희석배수로 정의한다. 그러나 *H. pylori*의 경우 MIC 판정은 평판배지(agar)에서 균 집락(colony)을 전혀 형성하지 않는 항생제의 최소 희석배수로 정의한다.<sup>6</sup>

### 2. *H. pylori*에 대한 항생제 감수성 검사법

*H. pylori*에 대한 항생제 내성률은 보고자에 따라 다양하므로 해석에 주의를 요한다.<sup>7</sup> 이는 균주의 지역 차이, 항생제 사용 습관, 배양조건의 어려움, 내성을 판단하는 MIC의 불확실성, 한 환자에서 내성균과 감수성균의 동시 검출 등 때문이다. 그러나 무엇보다도 가장 큰 원인은 내성기준이 되는 MIC를 얻는데 있어서 국제적으로 공인된 검사법을 사용하지 않기 때문이다. 오늘날 *H. pylori*에 대한 항생제 감수성 검사법으로는 agar dilution법, micro-dilution법, disk diffusion법, Episcilometer (E) 검사법 등이 있다.

Agar dilution법은 희석한 항생제를 배양배지와 함께 Petri dish에 균한 다음, 그 위에 균을 도포한 후 균의 집락 형성 여부를 판단하는 방법이다. 이 방법은 국제적으로 공인된 방법으로 정확한 MIC를 측정할 수 있지만 시간과 노력이 많이 요구되는 단점이 있다.

Micro-dilution법은 배지가 들어 있는 시험관에 항생제를 희석하고 균을 첨가한 후 균의 증식 여부를 판단하는 방법이다. 이 방법은 agar dilution법보다는 시간과 노력이 덜 드는 장점이 있는 반면, 액체 배지를 이용하기 때문에 균이 존재함에도 불구하고 육안으로 확인하기 어려워 정확한 MIC를 측정할 수 없는 단점이 있다.

Disk diffusion법은 일반 세균의 감수성 여부를 판단하기 위하여 임상 검사실에서 가장 흔하게 사용하는 방법이다. 방법이 간단하지만, 아직까지 보편화되지 못하는 이유는 일반 세균에 비해 *H. pylori*의 발육 속도가 늦고 저항성을

판별할 수 있는 각각의 항생제에 대한 MIC 수치가 명백히 제시되어 있지 않기 때문이다.

Episcilometer (E) 검사법은 특정 회사에서 만든 제품을 이용한 방법으로 원리는 disk diffusion법과 비슷하다. 즉, 배지에 *H. pylori*를 미리 도말한 후, 순차 희석한 항생제가 포함된 긴 strip을 그 위에 얹어 놓은 뒤, 항생제 농도에 따라 균의 성장 여부를 판단하는 방법이다. 이 방법은 몇몇 특정 항생제로 제한되어 있고 가격이 비싸다는 단점이 있지만 다른 검사법들보다 간편하기 때문에 국내 대다수의 연구들은 이 검사법을 이용하여 내성률을 제시하고 있다. 그러나 MIC가 낮은 경우 판별이 쉽지 않고, agar dilution법에서 측정된 MIC 수치보다 다소 높게 나타나는 경향이 있어 해석에 주의를 요한다. 최근에는 분자생물학적인 방법을 이용한 검사법을 시도하고 있으나, 아직까지 표준화 방법으로 확립되지 못하고 있다.

오늘날 국제적으로 공인된 항생제 내성검사 기관인 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서는 *H. pylori*에 대한 MIC 측정을 위해 agar dilution법을 권장하고 있다.<sup>8</sup> 참고로 NCCLS에서 *H. pylori*에 대한 내성 판정 기준을 제시한 항생제는 clarithromycin이 유일하다. 그러나 이 경우에도 clarithromycin이 omeprazole, lansoprazole 혹은 ranitidine bismuth citrate를 포함한 치료제와 함께 사용할 경우로 한정하고 있다.

### 3. *H. pylori* 항생제 내성 기준

MIC를 이용하여 *H. pylori*의 항생제 내성률을 비교하기 위해서는 다음의 요인들이 동일해야 한다.<sup>9</sup> 첫째, MIC 측정 방법을 agar dilution법으로 통일해야 한다. 즉, 특정 항생제에 대한 MIC의 내성 판정기준(cut-off value 또는 breakpoint)이 동일하더라도 검사법에 따라 내성률이 현저히 차이날 수 있기 때문이다. 둘째, MIC 측정에 이용하는 항생제는 다른 성분이 포함되지 않은 순도 99% 이상의 순수 화합물이어야 한다. 임상에서 사용하는 약제에는 그 물질을 안정화시키는 성분이 함유되어 있는데, 이 물질이 *H. pylori*의 증식에 영향을 미치기 때문이다. 셋째, 특정 항생제에 대한 MIC의 내성 판정기준은 동일해야 한다. 그러나 *H. pylori* 제균요법에 사용되고 있는 항생제들의 내성 기준은 연구자들마다 차이를 보이고 있다. 이런 이유로 논문에 발표된 내성률을 단순히 비교하는 것은 의미가 없다. 이번 논고에서 *H. pylori*에 대한 항생제 내성 기준으로 사용한 MIC 값을 Table 1에 정리하였다. 특히, agar dilution법을 사용한 문헌만을 인용하여 다른 검사법 사용으로 인한 항생제 내성 결과 해석의 혼선을 피하고자 하였다.

4. *H. pylori*의 항생제 내성 기전

*H. pylori* 제균치료에 사용하는 항생제의 작용기전과 내성기전을 Table 2에 정리하였다.

1) **Amoxicillin 내성 기전:** Amoxicillin은 beta-lactam 계열의 항생제로 세균 세포벽의 합성을 억제하여 항균 기능을 나타낸다. Amoxicillin의 항균력은 다른 penicillin들과 같으나, 다른 penicillin들에 비해서 혈액으로부터 위액으로의 분비

가 높아 산성상태에서 증가된 안정성을 보여 위장에 서식하는 *H. pylori*에 대한 작용 효율이 높다. Amoxicillin 내성은 penicillin binding proteins (PBPs)의 변이 또는 beta-lactamase 라는 효소에 의해서 나타난다. *H. pylori*에서는 주로 PBPs의 변형에 의해서 나타나며 beta-lactamase의 활성화는 없으므로 알려져 있다. 그밖에 막 투과성의 감소 또는 amoxicillin의 농도 유출로 고도 내성의 발현이 가능하다. 최근에는 amoxicillin에 대한 내성기전으로 세균외막 단백질이 부분적으로 변형되어 beta-lactamase 항생제에 대한 확산장벽이 증가하기 때문이라는 것이 밝혀졌다.<sup>10</sup>

Amoxicillin 내성에 pbp1A 유전자 돌연변이가 관여한다고 알려져 있으며, 이로 인해 amoxicillin의 PBP1A에 대한 친화력이 감소된다. 국내 보고에 따르면 amoxicillin 내성균주 연구에서 pbp1A 유전자 돌연변이가 *H. pylori*의 amoxicillin 내성 발현에 기여하였다.<sup>11</sup> 그러나 pbp1A 유전자 돌연변이로 세균을 형질전환 하였을 때 단지 중등도의 내성 (MICs 0.5~1 µg/ml)을 나타내 PBP1 돌연변이가 내성 획득의 유일한 원인이 아님을 시사하였다.<sup>12</sup>

2) **Clarithromycin 내성 기전:** Clarithromycin은 macrolide계 항생제로 erythromycin의 6번 hydroxyl기를 methylation

Table 1. Breakpoint for Antibiotic Resistance in *H. pylori* Isolates

Antibiotics	MIC value (mg/mL)
Amoxicillin	≥0.5
Clarithromycin	>1.0
Metronidazole	>8.0
Tetracycline	>4.0
Azithromycin	>1.0
Ciprofloxacin	>1.0
Levofloxacin	>1.0
Moxifloxacin	>1.0

*H. pylori*, *Helicobacter pylori*; MIC, minimum inhibitory concentration.

Table 2. Mode of Action, Resistance Mechanisms, and Prevalence of Resistance among Antimicrobials Used for Treatment of *H. pylori* Infection

Antimicrobial	Commonly used compound	Mode of action	Mechanism of resistance
Nitroimidazoles	Metronidazole, Tinidazole	Reduction of prodrug by nitroreductases leads to formation of nitro anion radicals and imidazole intermediates and subsequent DNA damage	Absence of imidazole reduction caused by reduced or abolished activity of electron transport proteins (e.g. RdxA, FrxA, FdxB)
Macrolide	Clarithromycin, Erythromycin	Binds 23S rRNA ribosomal subunit, resulting in inhibition of protein synthesis	Point mutation in 23s rRNA genes
Penicillins	Amoxicillin	Binding of beta-lactam antibiotic to PBP inhibits cell division	Decreased binding of amoxicillin to PBP (tolerance) or PBP1A (resistance caused by point mutation in the pbp1A gene), and reduced membrane permeability (resistance)
Tetracycline	Tetracycline	Binding to ribosome prevents association with aminoacyl-tRNA and subsequent protein synthesis	Point mutations in 16S rRNA genes and reduced membrane permeability
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin	Inhibition of protein gyrase and topoisomerases, interfering with DNA replication	Point mutations in the DNA gyrase gene, gyrA
Rifampins	Rifabutin	Binding to RNA polymerase, resulting in transcription inhibition	Point mutations in the RNA polymerase gene rpoB
Nitrofurans	Furazolidone	Reduction of prodrug by nitroreductases, leads to formation of nitro anion radicals and subsequent DNA damage	Unknown

Adopted reference 3.

*H. pylori*, *Helicobacter pylori*; PBP, penicillin-binding proteins.

시킨 반합성 항생제이다. 작용기전은 감수성이 있는 세균의 50S 리보솜-23S rRNA V domain의 peptidyl transferase loop와 비가역적으로 결합하여 단백질 생성을 억제한다.

*H. pylori*의 clarithromycin에 대한 내성은 *H. pylori*의 23S rRNA 유전자 염기서열의 점 돌연변이와 관련된 것으로 밝혀져 있으며 돌연변이가 일어나는 부위는 23S rRNA V domain의 2142 혹은 2143에서 A (adenine)이 G (guanine)으로 변이되는 것이 대부분인 것으로 알려져 있다.

2142 혹은 2143에서 A→G 변이 이외에 A→C, A→T 변이도 일부에서 보고되고 있는데 이들은 정상형 또는 A→G 변이형에 비해 성장이 매우 느리고 제대로 성장하지 못하여, clarithromycin에 저항성을 가진다 하더라도 *H. pylori*의 성장이 잘 안되기 때문에 내성 발현과는 관련이 없을 것으로 생각된다.<sup>13,14</sup> 기존의 알려진 위치와 다른 변이로는 A2166G, T2183C, T2245C가 발견되었고, 그 중 T2245C, T2183C 변이는 내성을 유발하지 않으나, A2116G 변이는 내성을 유발하는 것으로 알려졌다.<sup>15</sup>

**3) Metronidazole 내성 기전:** Metronidazole은 일종의 전구항생제(pro-drug)로서 nitroimidazole 계열에 속하는 살균 항생제이다. 위액 내로 능동적으로 분비되어 고농도로 존재하고 활성도가 위산에 의하여 영향을 받지 않는다. Metronidazole은 세균 내에서 환원 과정을 통해 활성화되어 nitro-anion radicals과 imidazole intermediates를 생성하여 세균의 DNA에 손상을 가함으로써 항균 작용을 나타낸다. *H. pylori*에서는 ferredoxin (FdxA), flavodoxin (FldA), ferredoxin-like protein (FdxB), NAD(P)H flavin nitroreductase (FrxA), 2-oxoglutarate oxidoreductase (OorD), pyruvate : ferredoxin oxidoreductase (PorD), oxygen-insensitive NAD(P)H nitroreductase (RdxA)와 같은 전자 수용체가 발견되었다. 이러한 RdxA, FrxA, 혹은 FdxB 등의 돌연변이가 nitroimidazole의 활성도를 감소시키고, MIC를 증가시켜 광범위한 내성을 보인다.

**4) Tetracycline 내성 기전:** Tetracycline은 16S rRNA에 결합해서 리보솜에 aminoacyl-tRNA의 부착을 방해하여 단백질 합성과 세균의 성장을 억제하는 항생제이다. *H. pylori*에서 주된 내성기전은 16S rRNA에 한 개, 두 개, 혹은 세 개의 염기쌍 변이에 의한 것이다. 고도 내성은 16S rRNA에 세 개의 염기쌍 AGA926-928→TTC 변이에 의한 것으로 보이는 반면, 저도 내성(MIC<4 mg/L)은 한 개와 두 개의 염기쌍 변이에 의한 것이다. 막 투과성의 감소 또한 내성 획득에 기여하는 것으로 생각된다.

**5) Quinolone 계열 내성 기전:** Fluoroquinolones은 DNA gyrase를 억제함으로써 *H. pylori*의 DNA 합성을 방해하는 살균 항생제이다. *H. pylori*에서 fluoroquinolones에 대한 내

성은 *gyrA* gene의 돌연변이에 의해 생기며 주로 아미노산 87, 88, 91, 97에서 변이가 발생한다.

국내의 한 연구에서는 levofloxacin 또는 moxifloxacin 내성 균주에서 모두 ciprofloxacin에 대한 내성을 보여 fluoroquinolones 사이의 교차 내성을 시사하였다.<sup>11</sup> Ciprofloxacin, levofloxacin과 moxifloxacin에 모두 내성을 보인 균주에서 Asp-91에서의 돌연변이만 관찰되었고, A272G (Asp-91 to Gly)와 G271A (Asp-91 to Asn)에서 *gyrA* 유전자의 점 돌연변이를 보였다.<sup>16</sup>

### 5. *H. pylori*의 항생제 내성 현황

국내에서 분리된 *H. pylori* 균주에서 agar dilution법을 이용한 제균치료 항생제에 대한 연도별 내성률을 Table 3에 정리하였다.

**1) Amoxicillin 내성률의 변화:** Amoxicillin에 대한 내성 판정기준은  $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 로 설정하였다. 한양대학교병원과 서울대학교병원의 자료에 의하면 1987년 분리균주의 내성률은 0% (0/34), 1994년 5.6% (2/36), 2003년에는 18.5% (12/65)로 amoxicillin에 대한 내성 균주가 급속히 증가하였다.<sup>17</sup> 또한 분당서울대학교병원의 경우 2003년부터 2005년까지 분리균주의 내성률은 6.1% (4/66), 2007년부터 2009년까지 내성률은 4.8% (6/156)로 비교적 낮게 유지되고 있었다.<sup>18</sup> 그러나 2003년부터 2005년까지 서울대학교병원 분리균주의 내성률은 13.2% (7/53)를 나타내 지역 간에 내성률의 차이가 상당히 큰 것을 알 수 있다.<sup>19</sup> 연도별 내성률만을 따져볼 때 내성률이 비교적 일정하게 유지되는 것처럼 보일 수 있지만 최근의 자료일수록 MIC 값이 고농도로 이동하고 있음을 주목할 필요가 있다.

또한 amoxicillin에 대한 내성을 나타나게 하는  $\beta$ -lactamase를 조절하는 plasmid가 *H. pylori*를 분리 배양할 때 소실되는 경우가 흔하기 때문에 생체에서 내성인 균을 실험실에서는 감수성인 균으로 판정할 가능성을 고려한다면 실제 내성률은 발표된 자료보다 높을 것으로 예상된다.<sup>9</sup>

**2) Clarithromycin 내성률의 변화:** Clarithromycin에 대한 내성 판정기준은  $> 1.0 \mu\text{g/mL}$ 로 Clinical and Laboratory Standards Institute에서 제시한 기준을 따랐다. 한양대학교병원과 서울대학교병원에서 1987년 분리한 균주의 내성률이 0% (0/34), 1994년에는 2.8% (1/36), 2003년에는 13.8% (9/65)로 급격히 증가하였다.<sup>17</sup> 분당서울대병원의 경우, 2003년부터 2005년까지 분리균주의 내성률은 16.7% (11/66), 2007년부터 2009년까지 내성률은 38.5% (60/156)로 급격한 상승세를 유지하고 있다.<sup>18</sup> Clarithromycin에 대한 내성 균주의 증가뿐만 아니라 고농도의 MIC 값을 갖는 균주의 비율이 높아졌으며, 2003년 이후의 MIC 분포를 살펴보면, 감수성 균

**Table 3.** Prevalence of Primary Antibiotic Resistance of *H. pylori* Isolates in Korea

	1987 <sup>a</sup> (n=34)	1994 <sup>a</sup> (n=36)	1994 <sup>b</sup> (n=63)	1995 <sup>b</sup> (n=130)	1996 <sup>b</sup> (n=129)	1997 <sup>b</sup> (n=69)	1998~ 1999 <sup>b</sup> (n=65)	2003 <sup>a</sup> (n=65)	2003~ 2005 <sup>c</sup> (n=66)	2005 <sup>d</sup> (n=82)	2006 <sup>d</sup> (n=71)	2007~ 2009 <sup>c</sup> (n=156)	2008 <sup>e</sup> (n=99)
Amoxicillin	0	5.6	—	—	—	—	—	18.5	6.1	7.3	5.6	4.8	9.1
Clarithromycin	0	2.8	—	—	—	—	—	13.8	16.7	11	7	38.5	26.3
Metronidazole	52.9	61.1	33.3	38.5	42.6	40.6	47.7	66.2	34.8	34.1	36.6	27.6	19.2
Tetracycline	5.9	0	—	—	—	—	—	12.3	4.5	0	0	34.6	15.2
Ciprofloxacin	0	13.9	—	—	—	—	—	33.8	16.7	—	—	34.6	30.3
Levofloxacin	0	0	—	—	—	—	—	21.5	4.5	14.6	23.9	29.5	23.2
Moxifloxacin	0	0	—	—	—	—	—	21.5	—	—	—	—	23.2

Resistant breakpoint of MIC were defined as 0.5 μg/mL for amoxicillin, 1.0 μg/mL for clarithromycin, 8.0 μg/mL for metronidazole, 4.0 μg/mL for tetracycline, 1.0 μg/mL for ciprofloxacin and levofloxacin.

Values represent percentages.

*H. pylori*, *Helicobacter pylori*; MIC, minimum inhibitory concentration.

<sup>a</sup>Reference 17. <sup>b</sup>Reference 20. <sup>c</sup>Reference 18. <sup>d</sup>Unpublished data from Chung-Ang University. <sup>e</sup>Reference 2.

주는 주로 저 농도의 MIC 값을, 내성균주는 고농도의 MIC 값을 나타내는데 이는 내성을 의미하는 전형적인 패턴이라고 할 수 있다. 특히, amoxicillin과 clarithromycin에 모두 내성이 없는 경우 표준 삼제요법의 제균율은 95% 내외인 반면, clarithromycin에 내성이 있는 경우 제균율은 43~65% 정도로 보고하고 있어, clarithromycin의 내성률 증가가 제균 치료 실패에 큰 영향을 주고 있다는 것을 알 수 있다.<sup>18,19</sup>

**3) Metronidazole 내성률의 변화:** Metronidazole에 대한 내성 판정기준은 >8.0 μg/mL로 정했다. 한양대학교병원과 서울대학교병원의 1987년, 1994년, 2003년 분리한 균주의 내성률은 각각 52.9% (18/34), 61.1% (22/36), 66.2% (43/65)로 제균치료 초기부터 높은 내성률을 보였고 지속적인 상승을 나타내고 있다.<sup>9</sup> 삼성서울병원의 경우 분리균주의 내성은 1994년 33.3%, 1995년 38.5%, 1996년 42.6%, 1997년 40.6%, 1998년에서 1999년까지 47.7%로 선행 연구에 비해 조금 낮은 내성률을 보이지만 역시 증가 추세이다.<sup>20</sup> 반면 분당서울대학교병원의 경우 2003년부터 2005년까지 내성률은 34.8% (23/66)로, 2007년부터 2009년까지의 27.6% (43/156)에 비해 오히려 감소하는 경향이 보였지만 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다.<sup>18</sup> 그러나 서울대학교병원의 내성률이 66% (35/53)인데 비해 분당서울대학교병원의 내성률은 34.4% (21/60)로 지역 간 큰 차이를 보여 앞으로 지역간 내성률 변화의 추이를 주의 깊게 살펴보아야 할 것이다.<sup>18,19</sup>

**4) Tetracycline 내성률의 변화:** Tetracycline에 대한 내성 판정기준은 >4.0 μg/mL로 정했다. 1987년과 1994년 서울대학교병원 분리균주의 MIC 분포는 유사한 모양이다가 2003년의 내성균주는 12.3% (8/65)로, 이전의 0~5.9% 보다

급격히 증가하였다.<sup>17</sup> 분당서울대학교병원의 2003년부터 2005년까지 분리균주의 내성률은 4.5% (3/66), 2007년부터 2009년까지 내성률은 34.6% (54/156)로 최근 몇 년 사이에 급격히 증가했으며 고농도의 MIC를 갖는 균주의 비율도 상승하였다.<sup>18</sup> 또한 2003년 서울대학교병원 분리균주의 내성률은 13.2% (7/53)로 분당서울대학교병원의 5.0%보다 3배 정도 더 높았다.<sup>19</sup>

**5) Quinolone 계열 항생제 내성률의 변화:** Quinolone 계열 항생제에 대한 내성 판정기준은 >1.0 μg/mL로 정했다. 1987년, 1994년, 2003년 서울대학교병원 분리균주에서 ciprofloxacin에 대한 내성률은 각각 0%, 13.9%, 33.8%로 지속적인 증가를 보였다.<sup>17</sup> 2007년에서 2009년까지 분당서울대학교병원의 분리균주의 내성률은 34.6%로 역시 증가 추세를 보였다.<sup>18</sup> Levofloxacin과 moxifloxacin의 MIC 값은 최근에 분리된 균주일수록 고농도로 이동하는 현상이 뚜렷하였고, 전형적인 내성을 의미하는 bimodal 분포를 나타냈다.<sup>16</sup> 서울대학교병원 분리균주에서 levofloxacin과 moxifloxacin에 대한 내성률은 20.8%로 분당서울대학교병원의 5.0%에 비해 4배 정도 높았다.<sup>19</sup>

**6) 제균 치료 후 환자에서 분리한 *H. pylori* 균주의 내성률 변화:** 2004년부터 2005년까지 PPI와 amoxicillin 1 g bid, clarithromycin 500 mg bid로 일주일 동안 경구 투여하여 치료한 후 제균 치료 전후 분리균주의 항생제 내성을 알아본 연구에서 tetracycline을 제외한 모든 제균 치료 항생제에 대한 내성률이 증가했고, 다약제 내성 균주의 비율이 상승했다.<sup>11</sup> 특히, clarithromycin에 대한 내성률은 치료 전 13.8%에서 치료 후 85.1%로 크게 증가하였다(Table 4).

**7) 다약제 내성(multi-drug resistance):** 다약제 내성을 나

**Table 4.** Prevalence of Primary and Secondary Antibiotic Resistance of *H. pylori* Isolates

	Breakpoint for resistance (mg/mL)	Resistance rate (%)	
		Secondary (n=67)	Primary (n=65)
Amoxicillin	≥0.5	31.3	18.5
Clarithromycin	>1.0	85.1	13.8
Metronidazole	>8.0	70.1	66.2
Tetracycline	>4.0	0	12.3
Azithromycin	>1.0	89.6	32.3
Ciprofloxacin	>1.0	35.8	33.8
Levofloxacin	>1.0	32.8	21.5
Moxifloxacin	>1.0	32.8	21.5

Minimum inhibitory concentrations were determined by the agar dilution method.

If secondary resistance to the antibiotic occurred in at least one of the six isolates, the patient was designated as a patient with antibiotic-resistant *H. pylori*.

*H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

타내는 *H. pylori* 균주는 1987년 24%, 1994년 33%, 2003년 47.7%로 시간이 지남에 따라 다약제 내성 *H. pylori* 균주가 점차 증가하고 있다.<sup>17</sup> 내성을 나타내는 항생제의 조합은 매우 다양하였는데, Kim 등<sup>9</sup>의 보고에 의하면 가장 많은 다약제 내성 양상은 clarithromycin + metronidazole + azithromycin 3개에 대한 내성이었다(Table 5).

2003년 분리균주의 경우 clarithromycin에 대해 내성을 나타내는 균주 모두 azithromycin에 대해 교차내성을 나타냈다.<sup>6</sup> 이는 임상에서의 macrolide 계열 항생제 사용 증가는 clarithromycin에 대한 내성 증가와 연관될 가능성을 시사한다.<sup>11</sup> 한편 우리나라에서 *H. pylori* 제균 치료의 일차약제로 사용되고 있는 amoxicillin과 clarithromycin 모두에 대해 내성을 나타낸 균주는 1994년 1균주(2.8%)였던 것이 2003년에는 6.2%로 증가하였다.<sup>6</sup> 특히 PPI + amoxicillin + clarithromycin의 일차 제균 치료 후 *H. pylori* 제균율을 알아보았을 때, amoxicillin과 clarithromycin에 모두 감수성이 있었던 경우 96%에서 제균된 반면 amoxicillin 감수성 + clarithromycin 내성 균주 또는 amoxicillin 내성 + clarithromycin 내성 균주가 분리된 환자에서는 전혀 제균이 이루어지지 않았다. 한편 치료 실패 환자의 이차 분리균주에서 amoxicillin + clarithromycin에 대한 내성률은 34.3%였고, clarithromycin + metronidazole 내성률은 73.1%로 일차 분리균주에서의 amoxicillin + clarithromycin에 대한 내성률 6.2%와 clarithromycin + metronidazole 내성률 7.7%에 비해 현저히 높았다.<sup>9</sup> 따라서 다약제 내성균의 증가는 제균 치료 실패의

**Table 5.** Multi-drug Resistance of *H. pylori* Isolates<sup>a</sup>

Types of multi-drug resistance	No. of patients (%)	
	Secondary (n=67) <sup>b</sup>	Primary (n=65)
AMX + MT	—	1 (1.5)
AMX + CIP	—	1 (1.5)
CLR + AZM	9 (13.4)	2 (3.1)
MT + AZM	3 (4.5)	1 (1.5)
MT + CIP	—	3 (4.6)
MT + TET	—	1 (1.5)
AMX + CLR + AZM	1 (1.5)	—
AMX + MT + AZM	2 (3.0)	1 (1.5)
AMX + AZM + LVX	1 (1.5)	—
CLR + MT + AZM	21 (31.3)	5 (7.7)
CLR + AZM + CIP	1 (1.5)	—
MT + LVX + MXF	—	1 (1.5)
CIP + LVX + MXF	—	1 (1.5)
AMX + CLR + MT + AZM	6 (9.0)	2 (3.1)
AMX + AZM + LVX + MXF	—	1 (1.5)
CLR + MT + AZM + CIP	1 (1.5)	—
MT + TET + AZM + CIP	—	1 (1.5)
MT + AZM + LVX + MXF	—	1 (1.5)
MT + CIP + LVX + MXF	—	3 (4.6)
AMX + CLR + MT + AZM + LVX	2 (3.0)	—
AMX + CLR + MT + AZM + MXF	1 (1.5)	—
AMX + MT + TET + AZM + CIP	—	2 (3.1)
AMX + MT + CIP + LVX + MXF	—	1 (1.5)
AMX + AZM + CIP + LVX + MXF	1 (1.5)	—
CLR + AZM + CIP + LVX + MXF	4 (6.0)	—
CLR + MT + AZM + LVX + MXF	1 (1.5)	—
MT + AZM + CIP + LVX + MXF	—	3 (4.6)
AMX + CLR + MT + CIP + LVX + MXF	1 (1.5)	—
AMX + CLR + AZM + CIP + LVX + MXF	3 (4.5)	1 (1.5)
AMX + MT + AZM + CIP + LVX + MXF	1 (1.5)	—
CLR + MT + AZM + CIP + LVX + MXF	7 (10.4)	1 (1.5)
AMX + CLR + MT + AZM + CIP + LVX + MXF	9 (13.4)	1 (1.5)

Adopted from reference 9.

AMX, amoxicillin; MT, metronidazole; CIP, ciprofloxacin; CLR, clarithromycin; AZM, axithromycin; TET, tetracycline; LVX, levofloxacin; MXF, moxifloxacin; MIC, minimum inhibitory concentration.

<sup>a</sup>MICs are determined by the agar dilution method. Resistance breakpoints for amoxicillin, metronidazole and tetracycline are defined as ≥0.5 μg/mL, >8 μg/mL and >4 μg/mL, respectively.

The breakpoints for clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin are defined as >1.0 μg/mL.

<sup>b</sup>Nine out of 67 patients are infected with at least two *H. pylori* strains showing more than two different MDR patterns.

중요한 원인이므로 향후 *H. pylori* 제균 치료를 위한 항생제 선택에 있어서 각별한 주의가 필요하다.

**8) 항생제 heteroresistance:** *H. pylori* 감염 환자에서 위조

직 생검 부위에 따라 내성 유무가 달라지는 heteroresistance 가 보고되고 있는데 이는 한 환자의 위장 내에서 특정 항생제에 대해 감수성을 나타내는 균주와 저항성을 나타내는 균주가 혼합 감염되어 있을 가능성을 제시해 준다.<sup>9</sup> 약제별로는 metronidazole이 가장 흔히 보고되어 9.4~15.8%로 높고 그 외에 clarithromycin 1.7~4.1%, tetracycline 0~4.6%, amoxicillin 0~0.5% 및 furazolidone과 nitrofurantoin 2%로 다양한 항생제에서 나타날 수 있다.<sup>21</sup> 다만 위 체부와 위 전정부 조직 중 어느 부분이 이를 대표할 수 있는지는 알려지지 않으므로 다생검조직에서 배양 및 항생제 감수성 검사를 시행해야 할 것으로 생각한다.

## 결 론

앞서 살펴 본 바와 같이 *H. pylori* 제균 치료에 사용하고 있는 대부분의 항생제에 대한 내성률은 꾸준히 증가하고 있다. 특히 우리나라에서는 metronidazole에 대한 내성이 높고 최근 clarithromycin에 대한 내성이 증가하는 등 고려해야 할 문제점이 많다. 이러한 항생제 내성은 제균 치료 실패의 주요 원인이며 가장 우려되는 것은 제균치료 결과에 가장 큰 영향을 주는 clarithromycin에 대한 내성률이 최근 급증하고 있다는 사실이다.

현재까지의 자료는 서울, 경기 지역에 국한된 연구가 대부분이고, 내성에 대한 표준 검사인 agar dilution법을 이용한 연구는 많지 않다. 따라서, 지역별로 검증된 기관에서 *H. pylori* 균주를 모아 agar dilution 법을 이용한 내성검사를 시행하는 전국적인 다기관 연구가 이루어져야 할 것이다. 이러한 연구자료는 지역 간에 항생제마다 내성률의 차이가 있을 것으로 예상되므로 지역별로 다른 경험적 항생제를 추천할 수 있는 기본자료가 될 수 있을 것이다. 최근 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 전국 규모의 지난 10년간 제균율 현황과 온라인 레지스트리 구축사업을 진행하고 있으므로 향후 결과가 주목된다.

## 참 고 문 헌

1. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272:65-69. Review.
2. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;57:221-229.
3. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis 2006;6:699-709.

4. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
5. Lee JH, Shin JH, Roe IH, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1600-1603.
6. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients in 2003. Korean J Gastroenterol 2004;44:126-135. Korean.
7. Rhie SY, Kim JG. Changing patterns of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol 2007;50:407-409.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Acceptable limits for quality control strains used to monitor accuracy of minimal inhibitory concentrations of fastidious organisms. In: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 12th informational supplement, M100-S12, Vol. 22 no.1 NCCLS 2002, Wayne, PA, USA
9. Kim JM. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. Korean J Gastroenterol 2006;47:337-349. Review.
10. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Candalh C, Lethuaire D, Mégraud F. In vitro transfer of clarithromycin and amoxicillin across the epithelial barrier: effect of *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 2002;50:865-872.
11. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. Int J Antimicrob Agents 2006;28:6-13.
12. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Correlation between substitutions in penicillin-binding protein 1 and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. Microbiol Immunol 2007;51: 939-944.
13. Wang G, Rahman MS, Humayun MZ, Taylor DE. Multiplex sequence analysis demonstrates the competitive growth advantage of the A-to-G mutants of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:683-685.
14. Debets-Ossenkopp YJ, Brinkman AB, Kuipers EJ, Vandembroucke-Grauls CM, Kusters JG. Explaining the bias in the 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2749-2751.
15. Hultén K, Gibreel A, Sköld O, Engstrand L. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: mechanism and stability in strains from clarithromycin-treated patients. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2550-2553.
16. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. J Antimicrob Chemother 2005;56:965-967.
17. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
18. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance

- of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:536-543.
19. Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:683-687.
20. Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:459-461.
21. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Tytgat GN, van der Ende A, Dankert J. Heterogeneity in susceptibility to metronidazole among *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis or peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 1996;34:2158-2162.