

소아 헬리코박터 제균 치료

서지현^{1,2}, 윤희상^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원²

Eradication Therapy for Pediatric *Helicobacter pylori* Infection

Ji-Hyun Seo^{1,2}, Hee-Shang Youn^{1,2}

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University School of Medicine¹ and Gyeongsang Institute of Health Science², Jinju, Korea

In children, *Helicobacter pylori* infection causes gastritis, peptic ulcer, and extraintestinal manifestations such as refractory iron deficiency anemia, failure to thrive, and chronic idiopathic thrombocytopenia. The outcomes of recommendations for *H. pylori* eradication therapy in children are not comparable with the eradication rates of those in adults because of the low level of evidence, including randomized placebo-controlled treatment trials. In South Korea, no standard guideline for the management of children with *H. pylori* infection has been established yet. Herein, we reviewed the indications for and various modalities of eradication therapy in children with *H. pylori* infection in accordance with a review of published articles. *H. pylori*-associated peptic ulcer is the only one indication for eradication therapy. A proton pump inhibitor based on a combination of two antibiotics has been considered as the standard eradication therapy in children, but no consensus has been reached regarding the modality of eradication therapy in children. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2017;17:16-19)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Child; Therapeutics

서 론

소아에서 *Helicobacter pylori* 감염 치료에 대한 가이드라인은 2011년 미국과 유럽 소아소화기영양학회(North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition [NASPGHAN] and European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition [ESPGHAN])에서 제시되었고,¹ 소아과학 교과서에도 *H. pylori* 감염의 적응증과 제균 치료법에 대해 정리되어 있으나,² 우리나라 소아를 대상으로 하는 제균 치료 가이드라인은 없는 실정이다. 우리나라 성인에서는 1998년 “한국인에서의 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료”라는 진료 지침이 발표된 이후³ 2013년도에 “한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침”이 개정되어⁴ 우리나라 소아 *H. pylori* 감염 치료는 NASPGHAN과 ESPGHAN에서 제시한 가이드라인이나 우리나라 성인의 가이드라인을 적용하여 시행한다.

NASPGHAN과 ESPGHAN에서 제시하고 있는 치료 적응증

은 *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양과 일차 가족 중 위암이 있는 *H. pylori* 감염에 의한 위염이며,¹ 소아과학 교과서에서는 소화성 궤양은 치료를 해야 하고, 위암의 가족력이 있는 위염, 철분 치료에 반응하지 않는 철분결핍 빈혈, 혈소판 감소증, 성장 부진이 있는 경우 치료 고려 대상으로 설명하고 있다.² 우리나라 성인의 *H. pylori* 치료 가이드라인에서 제시한 적응증은 소화성 궤양, 변연부 B세포 림프종, 조기 위암, 위축성 위염/장상피 화생, 위암의 가족력, 기능성 소화불량증, 소화성 궤양의 병력이 있으면서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 등으로 소아에서의 치료 적응증과 차이를 보인다.⁴

1차 치료제로 제시되는 제균 치료법은 NASPGHAN과 ESPGHAN, 소아과학 교과서, 우리나라 성인 가이드라인 모두 양성자펌프억제제 기반 2가지 항생제 병합 3제요법이다.¹⁻³ 우리나라 성인 치료 가이드라인에는 1차 치료에 실패한 경우 2차 치료제에 대해서도 제시하고 있으나,⁴ 소아에서는 2차 치료제에 대해서는 표준화되어 있지 않다. 이와 같이 소아 치료의 가이드라인이 있음에도 불구하고, 소아에서는 *H. pylori* 감염에 대한 치료 적응증과 치료 방법에 대해서는 근거 자료가 부족하여 제한적이다.⁵ 따라서 본 중설에서는 소아 *H. pylori* 감염의 치료 적응증과 치료법에 대한 소아를 대상으로 한 최근 문헌 고찰로 제균 요법의 대상과 치료법에 대해 정리해 보고자 한다.

Received: December 28, 2016 Revised: February 22, 2017 Accepted: February 23, 2017

Corresponding author: Hee-Shang Youn

Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Hospital, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8156, Fax: +82-55-752-9339, E-mail: hsyoun@gnu.ac.kr

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.

본 론

1. 소아들은 누가 치료 받아야 하는가?

H. pylori 감염은 소아에서 위염과 소화성 궤양의 주된 원인이며, 우리나라에서도 위염이 있는 소아의 27%와 위궤양이 있는 소아의 26.7%에서 *H. pylori* 감염이 확인된 바 있다.^{6,7} 소아에서도 소화성 궤양의 주된 원인이 *H. pylori* 감염이고,⁸ *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양을 진단받은 5~15세 소아 106명에서 일주일간 제균 치료를 했을 때 위산억제제인 omeprazole이나 ranitidine으로만 치료한 경우보다 제균 치료를 병용한 군에서 궤양 치료가 빨랐다는 임상연구결과가 있어서 적응증으로 인정받고 있다.⁹

소화성 궤양 외에 소아에서 제균 치료를 했을 때 효과가 있을 것으로 생각되나 다른 치료법이나 질환과의 비교임상연구의 근거가 부족하여 적응증이 아닌 제균 치료 고려 대상은 1차 가족 내 위암의 병력이 있으면서 *H. pylori* 감염이 확인된 경우이다.¹ 중국에서 전암병변이 없는 환자라도 제균 치료를 했을 때 위암의 위험인자가 낮아진다는 보고를 하면서¹⁰ 가족 중에 위암이 있는 경우 *H. pylori* 감염에 의한 위염이 있는 복통이나 소화불량을 호소하는 소아의 치료는 진료의와 가족과의 면담을 통하여 개개인별로 결정하도록 권장하고 있다.⁵ 이 외에 출혈을 동반한 *H. pylori* 위염, 철분치료제에 반응하지 않는 철분결핍빈혈, 만성 혈소판 감소성 자반증, 변연부 B세포 림프종을 치료 대상으로 고려할 수 있다.¹¹

소아에서 제균 치료의 논란이 있는 경우는 소화성 궤양이 없이 *H. pylori* 감염이 확인된 소아가 반복적으로 복통을 호소하는 경우이다. 소아의 복통과 *H. pylori* 감염과 관련이 없다는 보고¹²가 있는 반면, *H. pylori* 감염이 확인되고 복통을 호소하는 소아에서 제균 치료를 했을 때 증상이 호전되었으므로 치료를 하자는 의견도 있다.⁵ 중국에서 25~54세의 성인 184,786명을 대상으로 *H. pylori* 양성인 경우 4제요법 10일 제균 치료군과 위약군으로 치료를 시도하였고, 제균율이 72.9%임과 함께

대규모 연구가 가능함을 보여주었다.¹³ 따라서 우리나라와 같이 위암 유병률이 높은 지역에서는 국가단위로 *H. pylori* 감염이 확인된 소아의 제균 치료가 실제로 위암의 예방효과를 나타내는지에 대한 장기적인 전향적 코호트 연구가 필요할 것이다. 우리나라와 동아시아에서는 위암의 위험인자로 알려진 CagA 항원 양성 *H. pylori* 균주가 대부분이므로,¹⁴⁻¹⁶ *H. pylori* 감염에 의한 위염이 있으면서 복통을 호소하는 소아를 치료해야 한다고 주장하고 있다.

2013년 일본의사들을 대상으로 한 소아청소년 *H. pylori* 감염 제균 치료에 대한 설문조사에서 제균 치료를 했던 적응증은 *H. pylori* 감염에 의한 위염, 철분결핍빈혈, 십이지장궤양 순이었다.¹⁷ 일본에서는 위암의 예방을 위하여 NASPGHAN과 ESPGHAN에서 제시한 제균 치료 적응증이 아닌 단순히 *H. pylori* 감염이 있는 경우에도 제균 치료를 한 것으로 조사되었는데¹⁷ 우리나라 소아청소년에서도 다른 증상 없이 *H. pylori* 감염이 있는 위염에서 제균 치료를 하는지에 대한 조사 연구가 필요할 것으로 보인다.

2. 소아의 제균 요법은 어떻게 하는가?

소아에서 제균 요법에 사용되는 양성자펌프억제제인 omeprazole (O), 항생제 amoxicillin (A), clarithromycin (C), metronidazole (M), 위 점막 보호제 bismuth subsalicylate (B)는 체중에 따라 용량이 다르다.²⁵ 양성자펌프억제제는 1 mg/kg/일, amoxicillin은 50 mg/kg/일, clarithromycin은 15 mg/kg/일, metronidazole 20 mg/kg/일의 용량으로 하루에 2번 나누어서 투여하고, bismuth는 40~80 mg/kg/일을 하루에 한 번 투여한다.²

소아에서 권장되는 표준요법은 우리나라 성인에서 권장되는 표준요법과 마찬가지로³ 양성자펌프억제제 기반 OAC 삼제요법이나 OAM 삼제요법이나,² 국내 소아를 대상으로 한 연구에서 선택된 제균 요법은 양성자펌프억제제와 항생제 병합요법뿐만 아니라 bismuth (B)와 항생제 병합 요법이 있었다.¹⁸⁻²¹ 국내 소

Table 1. Correlation between the Rate of *Helicobacter pylori* Eradication and the Optimal Treatment Modalities in Korean Children

Author	Year	Treatment	Duration (wk)	Eradication rate (%), n/total n)	P value
Bae et al. ¹⁸	1993~1996	BA	2	61.4 (35/57)	0.012
		BAM	2	88.9~90.9 (10/11, 16/18)	
Choi et al. ¹⁹	1998~2000	OAC	1	81.0 (17/21)	0.785
		OAC	2	84.6 (11/13)	
Choi et al. ²⁰	1999~2004	OAC	1	74.5 (105/141)	0.07
		BAM	1	84.8 (78/92)	
Hong and Yang ²¹	2004~2012	OAC	2	67.7 (42/62)	0.041
		OAMB	1	83.9 (47/56)	

B, bismuth subsalicylate; A, amoxicillin; M, metronidazole; O, omeprazole; C, clarithromycin.

아를 대상으로 제균 요법의 치료 효과를 비교한 연구들은 Table 1에 정리하였다.¹⁸⁻²¹ Bismuth를 기반으로 한 개의 항생제를 병합한 치료(BA)와 두 개의 항생제(amoxicillin+metronidazole)의 병합요법(BAM)을 2주간 투여한 후 치료 효과를 비교한 연구에서 BAM이 더 효과적이었고,¹⁸ OAC와 BAM을 같은 기간 투여했을 때 제균율이 74.0%와 85.0%로 BAM이 더 효과적이었으며 이 차이는 통계적 유의성에 근접하였다.²⁰ OAC 삼제요법 2주 투여와 OAMB 4제요법 1주 요법을 비교한 연구에서는 각각의 제균율이 67.7%와 83.9%로 4제요법이 효과적이었다고 보고하였다.²¹ 이와 같이 국내 소아를 대상으로 한 제균 요법은 bismuth 기반 제균 요법이 많았다. Bismuth 기반 제균 요법은 양성자펌프억제제 기반 제균 요법보다 더 오래되었고 양성자펌프억제제 기반 치료와 비교해서 제균율도 좋은 것으로 알려져 있으나 제대로 된 이중맹검무작위법으로 된 임상연구 결과가 거의 없기 때문에 표준치료로 제시되고 있지 않다.⁵

제균 치료 기간에 관한 국내 연구는 많지 않다. 국내 소아 34명을 대상으로 표준 요법인 OAC 3제요법을 1주와 2주 투여한 경우 제균율이 81.0%와 84.6%로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았는데¹⁹ 이는 우리나라 성인의 OAC 3제요법의 전국, 다기관 연구 1, 2주 비교 연구 결과와 같았다.^{22,23} 최근 소아 제균 요법 비교 연구에서 OAC 3제요법(2주)과 OAMB의 4제요법(1주)을 비교하였는데 1주일간 투여한 4제요법의 제균율이 더 높았다.²¹ 소아과학 교과서에서는 표준요법인 OAC 3제요법이나 OAM 3제요법의 2주 투여를 제시하고 있어서 우리나라 소아를 대상으로 표준 3제요법의 1, 2주 투여에 따른 제균율의 차이와 3제요법과 4제요법의 제균율의 차이를 확인하기 위해서는 보다 많은 환자를 포함한 연구 및 bismuth 기반 제균 요법의 치료 기간 등에 관한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

국내 소아에서 양성자펌프억제제와 amoxicillin을 하루에 2번 5일간 투여한 후 양성자펌프억제제와 clarithromycin과 metronidazole을 이어서 5일간 투여하는 순차적 제균 요법(sequential therapy)에² 대한 연구는 없는 상태이나 국외에서는 소아에서 1차치료로 순차적 제균 요법과 표준 3제요법을 비교한 연구에서 순차적 제균 요법의 제균율이 97.3%로 표준 3제요법의 75.7%보다 높았다는 보고가 있다.²⁴ 그러나 최근 소아에서 순차적 제균 요법과 표준 3제요법에 대한 메타분석 연구에서는 순차적 제균 요법의 제균율은 표준 3제요법 7일간 치료보다는 제균율이 높지만 표준 3제요법 10일이나 14일 치료의 제균율과 유사하므로, 순차적 제균 요법이 표준 3제요법보다 나은지 비교하기 위해서는 소아에서 순차적 제균 요법 10일 치료와 표준 3제요법 10일 치료로 비교하는 연구가 필요하다고 제안하였다.²⁵ 또한, 소아에서 내성균이 없는 데도 불구하고 1차치료로 시행한 순차적 제균 요법 10일 요법의 제균율이 86%

로 성인의 94%에 비해 낮은 결과를 보여²⁶ 유럽에서는 소아에서 순차적 제균 요법을 1차치료로 선택하는 것에 대해서는 연구가 더 필요하다고 주장하고 있다.⁵

소아에서 clarithromycin 내성률이 20% 미만인 경우에는 clarithromycin을 포함한 제균 요법의 효과가 높다고 알려져 있다.⁵ 국내 소아 *H. pylori*의 항생제 내성률 연구에서 amoxicillin은 0~24.2%, clarithromycin은 18.2~25.0%, metronidazole은 15.2%로 보고하였다.²⁷ 국내 소아를 대상으로 clarithromycin을 포함한 OAC 3제요법으로 제균 치료를 시행한 연구에서 제균율은 67.7%로 낮은 성공률을 보는데,²¹ 이는 국내 소아의 높은 clarithromycin 내성률을 반영하고 낮은 제균율을 보이는 clarithromycin을 포함하는 표준요법을 대체할 표준요법에 대한 추가적인 연구가 필요함을 시사한다.

1차 제균 치료에서 실패한 소아들에 대한 다음 치료에 대해서는 아직 정립된 바는 없다. 유럽에서 1차 치료에 실패하고, clarithromycin과 metronidazole 2개의 항생제 모두에 내성이 있는 *H. pylori*군에 감염된 15 kg 이상 18세 미만 62명의 소아에게 표준 3제요법의 용량보다 고용량으로 amoxicillin (75 mg/kg/day)과 metronidazole (25 mg/kg/day), 양성자펌프억제제 esomeprazole (1.5 mg/kg/day) 3제요법을 2주간 투여했을 때 제균율이 66~73%로 증가한 보고가 있다.²⁸ 국내 성인에서는 1차 치료 실패 시에 순차적 제균 요법이나 양성자펌프억제제, metronidazole, bismuth, tetracycline의 4제요법을 권장하고 있다.^{3,4} 우리나라 소아에서 1차 제균 요법 실패 시 2차 제균 요법으로 선택되는 치료법에 대한 조사 연구는 없는 상태로, 앞서 국내 소아 대상 연구에서 1차 제균 요법이 bismuth 기반 요법을 선택한 경우가 있어 1차 제균 요법의 제균율을 확인하고, 2차 제균 요법에 대한 가이드라인을 정립하는 것이 필요하다.

결론

소아에서는 내시경검사를 시행하는 빈도가 성인에 비해 적고 제균 요법에 대한 임상 연구를 진행하기가 어려울 뿐만 아니라, *H. pylori* 항균제 내성검사를 정규적으로 시행하기 어려운 점이 있어 *H. pylori* 감염에 대한 제균 치료를 표준화하기는 쉽지 않다. 현재 교과서에서 제시하는 소아의 *H. pylori* 제균 요법은 유럽이나 미국의 가이드라인과 유사하며, 국내에서는 *H. pylori*의 항균제 내성검사나 제균 요법의 치료 효과에 대한 연구는 일개 대학병원이나 일부 지역에서의 보고들이다. 따라서 우리나라 소아를 대상으로 실제 시행하고 있는 *H. pylori* 감염의 제균 치료의 적응증, 선택한 제균 요법, 제균율, 치료실패 시 2차 제균 요법에 대한 조사연구를 시행하고 이를 바탕으로 우리나라 소아

H. pylori 감염의 치료 가이드라인을 정립해야 할 것이다.

REFERENCES

- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:230-243.
- Kliegman RM. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
- 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.
- Kalach N, Bontems P, Cadranet S. Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Ann Gastroenterol* 2015;28:10-18.
- Seo JH, Park HK, Park JS, et al. Association between gastric pH and *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:246-252.
- Seo JK, Chi JG, Kim EC. Gastrofiberscopic findings and *Helicobacter pylori* gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Korean J Pediatr* 1992;35:1646-1656.
- Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, Sherman PM, Ellis LE, Durie PR. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988;82:410-414.
- Shcherbakov PL, Filin VA, Volkov IA, Tatarinov PA, Belousov YB. A randomized comparison of triple therapy *Helicobacter pylori* eradication regimens in children with peptic ulcers. *J Int Med Res* 2001;29:147-153.
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
- Park JS, Seo JH, Youn HS, et al. *Helicobacter pylori* infection and extraintestinal manifestations in children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;14(Suppl 1):S1-S8.
- Jang KM, Choe BH, Choe JY, et al. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infections in Korean children with recurrent abdominal pain. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:10-16.
- Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linq County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65:9-18.
- Seo JH, Jun JS, Youn HS, et al. Development of an ELISA for quantitative detection of immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies to *Helicobacter pylori* for use in Korean patients with *H. pylori*-associated diseases. *Gut Liver* 2013;7:437-442.
- Yokota S, Amano K, Fujii N, Yokochi T. Comparison of serum antibody titers to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides, CagA, VacA and partially purified cellular extracts in a Japanese population. *FEMS Microbiol Lett* 2000;185:193-198.
- Gao L, Michel A, Weck MN, Arndt V, Pawlita M, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: evaluation of 15 *H. pylori* proteins determined by novel multiplex serology. *Cancer Res* 2009;69:6164-6170.
- Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2017;59:57-61.
- Bae SH, Koh JS, Seo JK. Therapeutic efficacy of dual therapy and triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:323-330.
- Choi IK, Lee SY, Chung KS. Effect of one- or two-week triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin on eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;5:19-25.
- Choi J, Jang JY, Kim JS, Park HY, Choe YH, Kim KM. Efficacy of two triple eradication regimens in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Korean Med Sci* 2006;21:1037-1040.
- Hong J, Yang HR. Efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy and bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korean children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012;15:237-242.
- Kim BG, Lee DH, Ye BD, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007;12:31-35.
- Kim N, Park SH, Seo GS, et al. Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2008;13:542-549.
- Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-1419.
- Waxler JL, Cherniske EM, Dieter K, Herd P, Pober BR. Hearing from parents: the impact of receiving the diagnosis of Williams syndrome in their child. *Am J Med Genet A* 2013;161A:534-541.
- Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naïve children. *Helicobacter* 2016;21:106-113.
- Seo JH, Woo HO, Youn HS, Rhee KH. Antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* and treatment modalities in children with *H. pylori* infection. *Korean J Pediatr* 2014;57:67-71.
- Schwarzer A, Urruzuno P, Iwańczak B, et al; ESPGHAN Working Group on *Helicobacter pylori* Infection. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:424-428.