

우리나라 소아 *Helicobacter pylori* 감염 제균 치료 경험: 파일럿 조사연구

윤종혁¹, 김신재¹, 서지현¹, 김재영², 윤희상¹, 고재성³, 김경모⁴, 정주영⁵

경상대학교 의과대학 소아청소년과학교실 및 경상대학교 건강과학연구원¹, 창원경상대학교병원 소아청소년과², 서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실³, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과⁴, 인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과학교실⁵

National Survey Assessing Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korean Children: A Pilot Study

Jong-Hyuk Youn¹, Sin Jae Kim¹, Ji-Hyun Seo¹, Jae-Young Kim², Hee-Shang Youn¹, Jae Sung Ko³, Kyung Mo Kim⁴, Ju-Young Chung⁵

Department of Pediatrics and Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine¹, Jinju, Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Hospital², Changwon, Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine⁴, Ulsan, Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine⁵, Seoul, Korea

Background/Aims: The standard guideline for the management *Helicobacter pylori* infection in Korean children is not present until now. In present study, we conducted the questionnaire survey to investigate the real situation of *H. pylori* eradication in children.

Materials and Methods: Questionnaire concerning the indications of *H. pylori* eradication, the first choice of treatment modality, the decision method of eradication result, experience of eradication failure, the second choice of treatment modality was sent to doctors who are members of the Korean Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

Results: A total of 28 doctors (90.3%) answered the questionnaires among 31 doctors. The most common indication for eradication of *H. pylori* was peptic ulcer (n=24) followed by chronic abdominal pain (n=17) and positive family history of gastric cancer (n=12). The most common choice of first-line eradication therapy was omeprazole, amoxicillin, clarithromycin triple therapy (n=21) and followed by bismuth subsalicylate, amoxicillin, metronidazole, clarithromycin quadruple therapy (n=7). The results of treatment were judged by C¹⁵-urea breath test after 2 months later in 19 doctors (67.8%). Twenty four (85.7%) out of 28 doctors had experienced treatment failure. The most common second-line therapy was the sequential therapy (58.3%, 14 doctors among 24).

Conclusions: This was the first study for the survey of the treatment of *H. pylori* infection to Korean pediatricians. The results of this study showed that most pediatric gastroenterologists used to treat *H. pylori* infection according to the textbook and the common use of bismuth-based quadruple therapy for the first-line treatment was notable. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:195-199**)

Key Words: Child; *Helicobacter pylori*; Therapeutics

서 론

Helicobacter pylori 감염은 어린 소아기에 발생하며¹⁻³ 무증상인 경우가 대부분이지만 일부에서는 소화성 궤양, 위암을 일으키는 것으로 알려져 있다.⁴ 우리나라 성인의 *H. pylori* 감염률은 54% 정도로 높은 편이며,⁵ *H. pylori* 감염과 관련이 있다고 알려져 있는 위암은 5년 조유병률이 10만 명당 230.2명이며 상대빈도 14.5%로 우리나라에서 유병률이 2번째로 높은 암

이다.

우리나라 성인에서는 소화성 궤양, MALT 림프종, 조기위암의 내시경적 절제 후 제균 치료의 보험 인정이 되고, 일본 성인에서는 *H. pylori* 감염에 의한 만성위염, 소화성 궤양, 조기위암, 혈소판감소증, MALT 림프종의 경우 제균 치료가 보험 인정이 된다. 소아에서 제균 치료에 대한 가이드라인은 북미와 유럽 소아소화기영양학회에서 제시하였고, 제균 치료의 적응증은 *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양이 있거나 1촌 가족이 위암으로 치료받은 *H. pylori* 감염이 확진된 경우로 제안하고 있다.⁶

일본에서도 *H. pylori* 감염이 진단되면 치료를 하자는 사업을 하면서도 소아청소년에서는 제균 치료의 안정성이 정립되지 않아 일본 소아과 의사들에게 설문지를 배분하여 소아 제균 치료에 대한 조사에서 37.3%의 답변으로 보고하였다.⁷ 일본 소아

Received: May 10, 2017 Revised: August 9, 2017 Accepted: August 10, 2017

Corresponding author: Ji-Hyun Seo

Department of Pediatrics, Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-750-8731, Fax: +82-55-752-9339, E-mail: seozee@hanmail.net

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.

청소년의 제균 치료 대상으로 *H. pylori* 감염에 의한 위염, 철결핍 빈혈, 십이지장 궤양이 각각 26.8%, 25.0%, 24.7%로 대부분을 차지하였고, 1차 제균 요법은 양성자펌프억제제 (proton pump inhibitor, PPI)와 amoxicillin과 clarithromycin의 3제 병합 요법이 70.6%로 많았으며, 일본 소아청소년에서도 부작용이 적어 안전하지만 제균율에 대해서는 연구가 필요하다고 정리하였다.⁷ 우리나라 소아 *H. pylori* 제균 요법에 대한 조사 연구는 없는 실정으로 본 연구에서는 소아소화기영양학회 회원 중 내시경을 시행하는 소아청소년과 의사를 대상으로 제균 치료의 경험에 대한 설문조사를 파일럿으로 시행하여 국가 단위 소아의 제균 치료에 대한 설문조사의 초석이 되고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구의 대상자는 서울, 경기, 인천, 강원, 충북, 충남, 경북, 경남, 부산, 전북, 전남, 제주 지역의 종합병원이나 대학병원에 근무하는 소아소화기영양학회 회원으로 내시경을 시행하고 5년 이상 분과 전문의로 근무하는 소아과 의사 31명에게 설문지를 드렸고, 이 중 28명(90.3%)이 참여하였다.

2. 연구 방법

H. pylori 제균 치료 경험을 바탕으로 적응증, 치료법, 결과 판정, 치료 실패, 치료 실패 시 다음 치료법에 대해 단면적인 설문조사 연구이다. 설문지는 소아소화기영양학회 구성원 3명(서지현, 정주영, 윤희상)이 모여서 만들었으며, 지난 1년간 제균 치료 경험 유무, 연간 제균 치료 건수, 적응증, 1차 제균 치료법, 치료 결과 판정법, 치료 실패 경험 유무, 재발 시 2차 제

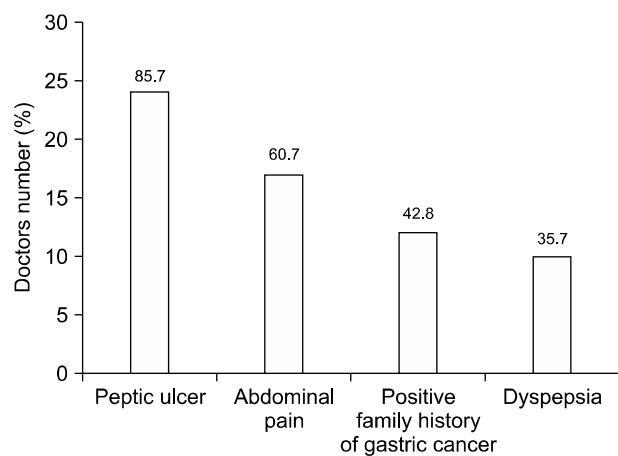


Fig. 1. Indications for *Helicobacter pylori* eradication therapy in children.

균 치료법에 대해서 질문하였다. 연간 제균 치료 건수는 5명 이내, 5~9명, 10~20명, 20명 이상 중 선택하게 하였다.

결 과

총 29명의 소아소화기영양학회 회원이 설문에 답변을 해주었으며, 26명은 대학병원에 근무하고 있으며, 3명은 종합병원에 근무하고 있었다.

제균 치료 경험에 대한 설문에서는 1명을 제외하고 28명이 지난 한 해 동안 제균 치료를 하였다고 답하였다.

연간 제균 치료 건수는 5명 이내가 9명, 5~9명 13명, 10~20명은 5명, 20명 이상은 1명이 있었다. 제균 치료의 적응증은 다수 응답을 하게 하였고, 소화성 궤양(n=24), 만성복통(n=17), 위암의 가족력(n=12), 소화불량(n=10) 순이었고(Fig. 1), 그 외 내시경 소견에서 결절성 위염(n=2), 내시경검사서 *H. pylori* 양성(n=5), 내시경 소견에서 위염의 정도가 심할 때(n=2), 철결핍 빈혈(n=4), 흑색변(n=2), 만성 두드러기(n=1), 특발 혈소판 감소증(n=1), 보호자의 걱정(n=1)이라고 기술해 주었다.

제균 치료에 처음으로 선택하는 치료법은 omeprazole (O), amoxicillin (A), clarithromycin (C)의 OAC 3제 요법이 20명, omeprazole (O), metronidazole (M), clarithromycin (C)의 OMC 3제 요법은 0명, bismuth 기반 4제 요법(bismuth subsalicylate+amoxicillin+metronidazole+clarithromycin)을 7명이 답하였다(Table 1).

치료 판정은 치료 종료 후 6주에서 8주 사이에 시행하는 경우가 9명, 2개월 뒤에 시행하는 경우가 19명이었다. 치료 판정법은 요소호기검사 단독은 21명, 요소호기검사와 내시경 생검으로 확인하는 경우가 2명, 요소호기검사와 대변 *H. pylori* 항원 검사로 확인하는 경우가 2명, 내시경 생검으로 확인하는 경우가 2명이었고, 1명은 치료 판정 검사를 시행하지 않았다.

치료 실패 경험 유무에 대한 답변에서 치료를 시행한 28명 중 24명(85.7%)이 치료 실패 경험이 있다고 답변하였다.

1차 제균 치료에서 실패하고 재발한 경우 두 번째로 선택하는 제균 요법은 제균 치료 실패 경험이 있는 24명 중 14명

Table 1. The First Choice of Pediatricians to Treat *Helicobacter pylori* Infection in Children (n=27)

Treatment modality	Pediatricians no. (%)
Omeprazole+amoxicillin+clarithromycin	20 (74.1)
Omeprazole+metronidazole+clarithromycin	0 (0)
Bismuth subsalicylate+amoxicillin+metronidazole+clarithromycin	7 (25.9)

(58.3%)이 순차적 제균 요법(sequential therapy)을 선택한다고 답변하였으며, 항생제 내성검사 시행 후 결과를 보고 약제를 선택하는 경우가 3명이었으며, bismuth 기반 4제 요법을 5명이 선택하였고, 같은 약제를 한 번 더 투여하는 경우가 1명 있었다. 1차 제균 요법에 bismuth 기반 4제 요법을 투여한 경우 2차 제균 요법에 OAC 병합 요법을 선택하는 경우가 1명 있었다.

고 찰

우리나라 성인 *H. pylori* 제균 치료에 대해서는 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 가이드라인을 정립하여 개정이 이루어지고 있는 반면 우리나라 소아에서 *H. pylori* 감염 치료에 대한 가이드라인은 없는 실정이다. 서론에서 언급한 바와 같이 미국과 유럽 소아소화기영양학회에서 제시한 소아 *H. pylori* 감염의 치료 가이드라인에 맞게 소아과학 교과서에도 제균 요법 적응증과 표준 제균 요법이 정리되어 있다.⁶ 최근 미국과 유럽 소아소화기영양학회에서 제시한 가이드라인의 근거 연구가 대부분 이탈리아에서 시행한 것으로 다른 나라 소아를 대상으로 한 연구 결과가 필요하다는 주장이 있었다.⁹

일본에서는 위암 예방 사업의 일환으로 *H. pylori* 감염이 있는 경우 제균 치료를 하도록 권장하고 있고,⁷ 일본 소아청소년에서도 *H. pylori* 감염에 의한 위염이 가장 많은 치료 대상이었으나⁷ 본 설문조사에서 제균 치료의 가장 많은 적응증은 유럽이나 미국 소아소화기영양학회의 가이드라인에서 제시한⁶ *H. pylori* 감염에 의한 소화성 궤양(34.3%)이었다. 두 번째로 많이 선택한 적응증은 *H. pylori* 감염이 있으면서 복통이 있는 소아(24.3%)였는데 이는 내시경을 시행하고 *H. pylori* 감염이 확인이 되면 치료를 하는 성인에서의 치료와 유사하다.⁸ *H. pylori* 감염이 있으면서 가족력에서 위암이 있는 경우도 12명으로 3번째로 많은데 여기서는 미국과 유럽 소아소화기영양학회에서 제시한 1차 가족보다 더 큰 범위의 가족을 포함한 위암의 가족력이었다. 그 외 적응증은 *H. pylori* 감염이 확인된 경우였다.

복통을 호소하는 소아들에서 *H. pylori* 제균 치료에 대해서는 논란이 있다. 국내에서 2004년부터 2011년까지 11년간 만성반복복통을 호소하는 4세부터 16세 소아를 대상으로 요소호기검사법으로 시행한 *H. pylori* 감염률은 7.4%로 낮아서 만성반복복통을 호소하는 소아에서 *H. pylori* 유병률이 미치는 영향은 낮은 것으로 주장하였다.¹⁰ 그러나 복통을 호소하는 소아에서 *H. pylori* 감염에 대한 치료를 했을 때 증상이 호전된 보고가 있었다.⁹ 따라서 본 조사 결과에서 복통이 있으면서 내시경적으로 *H. pylori* 감염이 있는 경우 제균 치료를 시행한다는 응답이 많은 것으로 보인다. 만성복통을 호소하는 소아에서 *H. pylori* 감염이 있을 때 제균 치료를 해야 하는지에 대해서는 우

리나라 소아를 대상으로 제균요법과 복통과의 연관성에 대한 전향적 비교 연구가 필요하다.

제균 치료 적응증에 대한 설문 결과에서 소화성 궤양이나 위염과 같은 질환이나 증상에 대한 설문뿐만 아니라 *H. pylori* 감염이 확인된 경우 치료를 결정하는지에 대해 확인할 필요가 있음을 확인하였다.

1차 제균 요법으로 선택한 병합 요법에 대한 설문에서 표준 요법으로 알려진 PPI와 두 가지 항균제 조합인 OAC 3제 요법이 가장 많았다. 이는 국내 지침에서 권유하고 있는 1차 치료법이기도 하고⁸ 미국과 유럽 소아소화기영양학회에서 권유하기도 하는 치료법으로⁶ 항생제 내성검사를 실시하지 않은 경우 1차 요법으로 가장 많이 선택된 치료법으로 보인다. 일본에서도 가장 많이 선택한 1차 치료법이 OAC 3제 요법이었으나 두 번째로 많은 치료법은 PPI와 amoxicillin과 metronidazole의 3제 요법인데 반해 본 설문조사에서는 bismuth 기반 4제 요법이 두번째로 많았다. 일본 설문조사에서는 bismuth 기반 4제 요법에 대한 언급은 없는 데 반해 본 조사에서 bismuth 기반 치료를 선택한 이유로는 우리나라 소아를 대상으로 한 제균 요법의 치료 효과에 관련된 연구 논문에서 PPI 기반 3제 요법에 비해 bismuth 제제 기반 4제 요법의 효과가 높음이 보고되었기 때문으로 보인다.^{11,12}

Bismuth 제제 병합 요법은 PPI보다 더 오랫동안 사용되어 왔으나 표준치료로 정립되지 못한 이유로 근거부족으로 설명하고 있다.⁹ 국내 소아에서 bismuth 제제 병합 요법의 효과를 확인하기 위해서 전향적 비교연구가 필요할 것이다.

치료 실패 경험에 대한 설문에서 제균 치료 경험이 있는 28명 중에서 24명(85.7%)이 치료 실패 경험이 있다고 답하였다. 소아과학 교과서에도 소아에서 제균 치료의 실패 이유로는 *H. pylori*의 항균제 내성과 약제 복용의 낮은 순응도를 들고 있다. 본 설문조사에서는 제균 치료 실패 경험에 대해서만 조사하였고, 정확한 실패 건수에 대해서는 조사하지 못하였다. 그러나 국내 소아를 대상으로 제균 치료의 치료율의 보고에서 80% 이상의 제균율을 보여서 높은 제균율을 보였으나^{8,11-14} 실제 제균 치료를 시행한 의사들은 85.7%가 제균 치료 실패 경험이 있어 이는 소아, 특히 청소년에서 약을 복용하지 않거나 불규칙하게 복용하는 낮은 순응력과 관련이 있을 것으로 보인다. 이에 대해서는 연간 우리나라 소아 제균 치료 건수와 재발률에 대한 조사가 필요하다. 또한 제균 치료 실패의 이유에 대한 조사를 시행하여 1차 제균 요법의 제균율을 높일 수 있어야겠다.

일본 소아과 의사를 대상으로 한 설문조사에서는 항균제 내성에 대한 조사를 함께 시행하였고 치료에 대한 결과를 의무기록을 통해 조사한 결과 내성을 보이는 경우 clarithromycin에 대한 내성이 1차 제균 치료의 제균율에 영향을 미침을 보고하

였다.⁷ 본 설문조사는 파일럿 설문조사로 항균제 내성에 대한 설문을 하지 못하였으며, 2차 제균 요법을 선택할 때 항균제 내성검사 여부를 질문한 경우 항균제 내성검사를 시행하는 경우는 3명에서 답하였다. *H. pylori*는 배양이 까다로운 균으로 항균제 내성검사는 임상에서 상시로 시행하기 어려운 검사이다. 국내에서 소아의 제균 치료 시에 항균제 내성검사를 시행하는 경우를 조사하고, 전국적인 항균제 내성률에 대한 확인이 필요할 것이다.

국내 지침에서 1차 치료에 실패한 경우 2차 치료로 1차 치료에 PPI 기반 병합 요법을 사용한 경우 2차 치료로 bismuth 제제 기반 4제 요법을, 1차 치료에 bismuth 제제 병합 요법인 경우 1차 치료에 사용하지 않은 2개 이상의 항생제를 병합하여 사용하기를 권고하고 있다.⁸

순차적 요법은 초반 5일 동안 PPI+amoxicillin을 그리고 후반 5일 동안 PPI+clarithromycin+metronidazole을 순차적으로 사용하는 치료 요법으로 성인에서는 *H. pylori* 제균율이 높은 것으로 알려져 있다.¹⁵ 1일차 제균 요법에 실패한 경우 2차 제균 요법으로 선택하는 제균 요법으로는 국내 성인의 가이드라인에서 제시하는 대로 1차에 사용하지 않은 항균제 2개를 사용하는 제균 요법을 제시하고 있다. 국내 소아에서 순차적 제균 요법의 제균율에 대한 연구는 아직 없으나 외국 문헌에서 소아를 대상으로 한 순차적 제균 요법의 연구 보고들이 있었고 최근 메타분석 보고에서 10일간 투여하는 순차적 제균 요법의 제균율은 14일간 투여하는 표준 3제 요법과 비교했을 때 유사하다고 보고하였으며, 표준 3제 요법의 10일 투여와 비교가 필요하다고 주장하였다.¹⁶ 1차 치료에 PPI 기반 3제 요법을 선택한 경우 2차 치료로 bismuth 제제 기반 4제 요법을 선택하는 경우가 두 번째로 많았는데, 이는 일본에서 2차 제균 요법에서 다른 항균제를 포함한 PPI 기반 3제 요법을 선택하는 것과는 다른 결과를 보였다.⁷ 그 외에 같은 약제를 다시 투여한다는 답변도 있어 2차 제균 요법에 대한 가이드라인도 필요함을 알 수 있었다.

이 설문조사는 대한소아소화기영양학회 2016년 추계학회에 참석한 구성원을 대상으로 한 파일럿 조사로 대학병원과 종합병원에서 치료에 대한 결과로 우리나라 전체를 대표할 수는 없다. 그러나 설문문에 참여한 구성원이 우리나라 전국에 분포하는 대학병원과 종합병원에 근무하므로 전국 소아과 의사를 대상으로 제균 치료에 대한 설문조사의 기본 틀을 작성하는 데 도움이 될 것이다. 제균 치료의 건수가 연간 5명 이내에서 20명 이상으로 다양하므로 제균 치료를 받는 환자수에 따른 제균율에 대한 조사는 함께 하지 못했다. 그러나 제균 치료 실패 경험은 2/3 이상에서 있어서 제균율에 대한 국가적 단위의 소아 제균 요법의 제균율과 치료 실패율을 조사하여 국내 소아를 위한 제

균 요법의 가이드라인을 정립해야 함을 보여준다. 이번 소아 제균 치료에 대한 파일럿 설문조사는 대한상부위장관·헬리코박터 학회에서 주관하는 추계 심포지엄 발표를 위해 대한소아소화기영양학회 회원을 대상으로 시행하였다. 국내 제균 치료의 적응증은 미국과 유럽 소아소화기영양학회에서 제시하는 가이드라인에 준하여 치료하고 있으며, *H. pylori* 위염에 대해서는 치료를 하는 경우도 많았다. 1차 제균 요법으로 PPI 기반 표준 3제 요법을 우선적으로 선택했으나 일본과 다르게 bismuth 제제 기반 4제 요법을 선택하는 경우도 많았다. 본 설문조사의 결과는 우리나라 소아 *H. pylori* 감염의 치료에 현황에 대한 전국적인 설문과 조사 연구를 시행하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931-935.
2. Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J Pediatr* 2000;136:744-748.
3. Okada M, Watanabe T, Imamura K, Tsurumi T, Suma Y, Sakai K. Ionic strength affects diffusible permeability to an inorganic phosphate ion of negatively charged dialysis membranes. *ASAIO Trans* 1990;36:M324-M327.
4. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-1604.
5. Lim SH, Kwon JW, Kim N, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years. *BMC Gastroenterol* 2013;13:104.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kalach N, Bontems P, Cadranet S. Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Ann Gastroenterol* 2015;28:10-18.
10. 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.
11. 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.
12. Bae SH, Koh JS, Seo JK. Therapeutic efficacy of dual therapy and triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. J Korean Pediatr 1998;41:323-330.
 13. 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.
 14. 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.
 15. O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2016. Helicobacter 2016;21 Suppl 1:55-61.
 16. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:534-541.