헬리코박터 파일로리 제균 치료 - 최근 연구의 흐름

김흥업

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Helicobacter pylori Eradication Therapy - Recent Trend in Research

Heung Up Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

It is well known that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) can cause peptic ulcer, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and ultimately, gastric cancer. Various studies have proven that *H. pylori*, which attaches to the gastric mucosa, is the cause of gastric cancer and can be eradicated using appropriate antibiotics. Since 2013, Japan has been carrying out national-led eradication treatment of *H. pylori* for the whole population. However, as drug exposure increases, the resistance rate to some antibiotics increases, and the pattern of antibiotic resistance varies from region to region. Therefore, the development of individualized antimicrobial therapies has become important since antibiotic resistance to *H. pylori* eradication is a problem worldwide. To help overcome this, remedies such as selection of antibiotics through susceptibility testing, selection of empirical treatment combinations appropriate for the region, dual therapy with high doses of amoxicillin, and the use of rifabutin or sitafloxacin with low antibiotic resistance have been studied. Potassium-competitive acid blocker has been reported to be more potent in inhibiting acid secretion than proton pump inhibitor, and its role in *H. pylori* eradication is expected. Drug formulations and regimens that are easy to take are being developed to increase compliance. New treatments such as spraying antibiotics directly to the gastric mucosa are being developed and studied. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:210-217)

Key Words: Clinical protocols; Drug resistance, bacterial; *Helicobacter pylori*; Treatment adherence and compliance

서론

헬리코박터 파일로리는 위축성 위염과 장상피화생, 소화성 궤양, 점막관련림프조직 림프종의 원인이 되며, 궁극적으로 위암을 초래할 수 있다는 것은 잘 알려져 있다. 여러 가지 연구를 통하여 헬리코박터 파일로리가 위암의 원인이라는 것이 증명되었기에 2013년부터 일본에서는 전 국민을 대상으로 국가 주도의 제균 치료를 시행하고 있다. 헬리코박터 파일로리에 대한 제균 치료가 빈번해지고 약제 노출이 많아지면서 일부 항생제에 대한 내성률이 증가하고 있다. 또한 지역에 따라 항생제 내성의 양상이 달라 해당 지역별로 개별화한 제균 요법의 개발이 점차 중요하게 되었으며, 새로운 처방의 조합이나 신약 개발의 요구가 증가되고 있다. 본고에서는 최근 헬리코박터 파일로리 제균의 변화된 동향과 새롭게 추가된 방법에 대하여 기술하기로

한다.

본론

1. 기존 제균 치료 조합

지금까지 사용하고 있는 제균 요법은 몇 가지로 거의 통일되어 있으며 다음과 같다.¹ 가장 대표적인 치료의 조합은 표준삼제요법(standard triple therapy, STT)으로, 전 세계적으로 가장 기본적인 1차 치료법이고 최근까지 국내에서도 가장 널리 사용되고 있다. 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor [PPI], standard dose b.i.d.)에 amoxicillin (AMX, 1 g b.i.d.), clarithromycin (CLR, 500 mg b.i.d.)을 추가하여 7~14일 투여하는 조합이나 점차 CLR 내성의 증가로 제균 실패율이 높아지고 있다. Bismuth (BMT) 포함 사제요법은 PPI+BMT+tetracycline (TTC, 500 mg qid)+metronidazole (MNZ, 500 mg tid)의 조합을 7~14일 투여하는 방법으로 전통적으로 국내의 가이드라인에서 2차 치료법으로 인정하는 치료법이다. 순차요법(sequential therapy)은 총 10일간의 투약 중 첫 5일을 PPI+AMX 투약 후 다음 5일간 PPI+CLR+MNZ을 투여하는 법이다. BMT 불포

Received: December 25, 2019 Revised: January 19, 2020 Accepted: February 16, 2020

Corresponding author: Heung Up Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea

Tel: +82-64-717-1129, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: kimhup@jejunu.ac.kr

This research was supported by the 2020 scientific promotion program funded by Jeju National University.

합 사제요법은 동시요법(concomitant therapy)이라고도 하며 PPI+CLR+AMX+MNZ로 10~14일 투약하는 방법이다. 혼합요법(hybrid therapy)은 첫 7일간 PPI+AMX를 투여하고 후반 7일간 PPI+AMX+CLR+MNZ를 투여하는 방법이다. 역혼합요법(reverse hybrid therapy)은 CLR+MNZ의 투여 시점을 전반 7일로 옮긴 방법이다(Fig. 1). 난치성 상황에서 구제 요법으로는 levofloxacin (LFX, 500 mg b.i.d.) 기반 삼제요법으로 PPI+AMX+LFX를 10일간 투여하거나 rifabutin (RFB, 150 mg b.i.d.) 기반 삼제요법으로 PPI+AMX+RFB를 10~14일 투여한다. 각각의 특성을 열거하면 다음과 같다.^{1,2} STT의 가장 큰 단점이 CLR 내성 증가에 따른 제균율 감소인데, 국내 가이드라인에서도 CLR 내성이 15~20%를 넘을 경우 1차 치료로 STT 대신 BMT 기반 사제요법을 권고하고 있다.³ BMT 기반 사제요법은 MNZ 내성에 가장 큰 영향을 받는데 현재까지 제균율 감소세는 뚜렷하지 않고 치료 기간을 1주로 할지 2주가 더 좋을지에 대해서는 아직 논란이 있는 상황이다. 순차요법은 STT의 제균율 감소에 대응하기 위하여 2000년 이탈리아에서 개발된 방법으로, 전반부에 AMX+PPI 투여로 균주의 수가 줄고 병독성이 낮은 알균 유사형(coccoid form)으로 바뀌면 후반부의 macrolide+imidazole+PPI 삼제요법 치료 효과가 극대화된다는 것이다.⁴⁻⁶ 이후로 점차 부정적인 평가가 많아졌는데, 전·후반에 투여되는 약제가 상이하여 순응도 저하가 우려되고, CLR과 MNZ를 동시에 사용하므로 제균에 실패한 경우 2차 치료 약제 선택에 어려움이 예상되기 때문이다.³ 그리고 순차요법의 높았던 제균율이 순차적인 약물 투여 때문인지 아니면 삼제요법에 포함되지 않은 MNZ 추가 때문인지 불명확하다는 비판에 따라 동시요법이 제안되었다.⁷ 제균율을 평가할 때 intention-to-treat (ITT) 방식과 per-protocol (PP) 방식으로 나누어서 비교하는데, 그간 국내에는 동시요법이나 순차요법이 STT에 비하여 유의한 차이가

없다고 알려졌으나 최근 보고된 국내 다기관 무작위 대조군 연구에서 1차 치료로 기존 STT 1주 치료보다는 10일 동시요법(동시요법 81% vs. STT 64% by ITT; 동시요법 91% vs. STT 71% by PP)과 10일 순차요법(순차요법 76% vs. STT 64% by ITT; 순차요법 85% vs. STT 71% by PP)이 더 효과적이었고, 3가지 치료군에서 순응도나 심각한 부작용의 차이는 없었다.⁸

2. 항생제 감수성 검사에 기반한 치료

최근까지 중국을 중심으로 헬리코박터 파일로리 제균의 주력 항생제인 CLR, MNZ, LFX의 항생제 내성률이 심각하게 상승하였고, 국내의 내성률 상승도 두드러져 CLR 10~20%, MNZ 31~50%, LFX 21~30% 범주에 들어가는 것으로 파악되었으며, MNZ와 LFX는 일본보다도 높은 내성률을 보였다.⁹ 급격히 상승하는 항생제 내성률에 대하여 해당 군주에 대한 항생제 내성 검사를 시행하여 적극적으로 적절한 항생제를 선택한 후 치료법을 결정하는 것이 가장 적극적인 대처법이며, 특히 1, 2차 치료에 실패한 경우라면 3차 치료의 성공을 보장하기 위하여 항생제 감수성 검사에 기반한 치료가 가장 바람직한 방법이다. 항생제 내성률이 높은 지역에서 2회 이상 제균에 실패한 후 항생제 감수성 검사를 시행하는 것보다 1차 치료 전 감수성 검사를 하는 것이 이점이 더 크다고 알려졌다.²

한 국내 연구에서는 1차 치료에서 배양검사를 토대로 제균 약제를 선정한 경우가 10일간의 경험적 순차요법보다 제균율이 높았다.¹⁰ 여러 차례 제균에 실패한 경우도 배양을 통한 항생제 감수성 검사 후 제균을 시도하여 60%의 성공을 거두었다.¹¹ 헬리코박터 파일로리는 배양이 까다로운데, 비교적 숙련된 인력을 보유한 센터 내에서도 배양 성공률이 72%였고, 이를 토대로 한 제균 성공률도 44%에 그쳤다.¹² 더욱이 자체 배양 여건이 없는 대부분의 병원들은 검체 이송과 조직 처리 과정의 오류로 추가적인 배양 성공률 저하가 예상된다. 헬리코박터 파일로리를 직접 배양하는 것이 어려워 항생제 내성에 대한 분자생물학적 검사들이 개발되었다. 헬리코박터 파일로리 유전자의 점돌연변이는 항생제 내성과 관련이 있는데, macrolide, MNZ, quinolones, rifampins, AMX, TTC의 내성과 관련된 유전자는 각각 23S rRNA, *rdxA* & *fixA*, *gyrA*, *rpoB*, *plp1*, 16S rRNA라고 알려져 있다.¹³ 이를 분자생물학적 기법으로 검사하면 해당 항생제의 내성 상황을 가늠할 수 있다. 따라서 23S rRNA의 점돌연변이 여부로 CLR 내성을 예측할 수 있고 이를 위 조직의 실시간 역전사 중합효소연쇄반응 기반으로 검사를 하였을 때 표현형과의 일치율이 95%에 달하였다.¹⁴ CLR과 더불어 내성이 많은 LFX의 내성은 *gyrA*의 점돌연변이와 관련이 있었다.¹⁵ 최근에는 포르말린 처리 후 파라인 매몰된 조직의 헬리코

Fig. 1. Time table of drug administration in non-bismuth-based quadruple therapy protocols. PPI, proton pump inhibitor; AMX, amoxicillin; CLR, clarithromycin; MNZ, metronidazole.

박터 파일로리 DNA에 대한 차세대 염기서열 분석으로 23S rRNA, *gyrA*, 16S rRNA 유전자의 돌연변이를 검출하는 기법이 미국 오하이오 코호트를 대상으로 연구되었는데, 23S rRNA에서 빈번한 점돌연변이 위치는 A2142G 또는 A2413G였고, 제균 실패군의 88%와 제균 성공군의 10%에서 이곳에 점돌연변이가 발견되었다($P < 0.001$).¹⁶ *gyrA* 유전자에서는 N87T 또는 N87I, 16S rRNA 유전자에서는 A928C, A926G가 빈번한 돌연변이 위치였다. 제균 효과와의 비교에서 한 가지 유전자 돌연변이가 있을 때의 제균 실패율은 18.5%인데 두 가지 이상의 유전자 돌연변이가 있을 때의 제균 실패는 69%에 달하여 돌연변이 유전자가 많을수록 치료 실패가 많았다.¹⁶ 국내 연구에서도 23S rRNA의 점돌연변이에 대한 중합효소연쇄반응에 소요되는 비용이 환자당 4달러 이하로 경험적 치료보다 가격-효과 면에서 이점이 있었다.¹⁷

일부 부정적인 결과도 있는데, 독일에서 CLR과 LFX에 대한 감수성 결과를 바탕으로 치료 후 제균율이 68%에 불과하였고,¹⁸ 중국과 대만의 연구에서는 감수성 기반 치료와 경험적 치료에서 유의한 차이를 보이지 않았다.^{19,20} 효과적인 경험적 치료를 위해서는 해당 지역의 항생제 내성 통계를 반영하고 해당 환자의 항생제 사용력을 고려하여 개별화 할 필요가 있는데, 이러한 특성을 충분히 반영할 수 있다면 경험적 치료는 가격과 환자 선호도 면에서 아직도 유효한 치료법이다.²⁰

3. 표준삼제요법

CLR 내성이 증가하면서 STT의 제균율이 계속 감소하고 있으나 2017년 Maastricht V 합의에 따르면 CLR 내성률이 낮은 지역에서는 아직도 표준 치료로 인정받고 있다.²¹ 투약 기간에 대해서는 아직도 논란이 있는데, 터키에서 있었던 2개의 메타분석에서는 STT를 7일에서 14일로 증가시키도 제균율에 별 차이가 없었으나²² 말레이시아의 연구에서는 STT 7일, STT+BMT 7일, STT 14일 치료에서 투약 기간에 따라 제균율이 향상되었고 BMT 추가는 큰 효과가 없었다.²³

4. 비BMT 기반 치료

최근 대규모 메타분석에서 5~10일 동시요법은 5~10일 STT에 비하여 우월하였으나 14일 STT보다는 우월하지 않았다.²⁴ 스페인에서 있었던 전향적 단면 분석 연구에서는 동시요법의 제균율은 98%로 BMT 기반 사제요법의 제균율(94%)과 유사하였다.²⁵ 순차요법은 CLR과 MNZ에 감수성이 있는 군주에서 10일 순차요법의 제균율이 97%, MNZ 내성 군주에서는 96%, CLR 내성 군주에서는 93% 그리고 CLR과 MNZ 동시 내성 군

주에서도 83%의 제균율을 보여주었다.²⁶ 혼합요법은 동시요법과 순차요법의 장점을 모아 치료하는 방식으로 개발되었으나 합병증이 많고 복약 순응도가 떨어진다는 단점이 있었고, 이후 연구에서 2주간의 순차요법과 혼합요법의 차이가 없다고 알려졌다. 혼합요법의 단점을 보완하고 간소화하기 위하여 역혼합요법이 개발되었는데, 대만에서 시행한 역혼합요법은 14일 BMT 기반 사제요법과 동일한 효과를 보여주었다.²⁷ 한 메타분석 연구에서는 CLR 내성이 낮은(<15%) 지역에서는 혼합요법이 가장 효과적이고, 내성이 높은(>15%) 지역에서는 순차요법의 제균율이 높았다고 보고하였다.²⁸

5. BMT 기반 치료

BMT는 부작용이 문제가 될 수 있으나 제균 치료에 긍정적인 효과가 있다. 헬리코박터 파일로리의 부작을 저해하고 효소와 ATP 생성을 억제하는 등 기존 항생제와는 다른 방법으로 제균 효과를 나타내며, 아직 내성 보고가 없고 항생제 병용 시 상승 작용이 있어 MNZ이나 CLR 내성 헬리코박터 파일로리의 항생제 감수성을 증가시키는 효과가 있다.²⁹

BMT의 상승 작용에 대한 연구로, 1차 치료에서 BMT를 추가하였을 때의 제균율은 유럽과 중국에서 공히 88%였다.^{30,31} BMT 기반 사제요법의 문제는 복약 방법이 대단히 까다롭다는 것이다. 최근 BMT와 2개의 항생제를 합쳐 단일제형(three-in-one) 캡슐을 이용한 연구가 중국과 이탈리아에서 있었는데, 중국에서 보고한 제균율은 86~87%였고,³² STT의 PPI 용량을 줄이고 BMT를 추가한 경우에도 제균율의 차이가 없었다.³³ 페니실린 알레르기가 있는 환자를 대상으로 PPI+CLR+MNZ 삼제요법군보다 BMT를 추가한 군에서 제균율이 유의하게 상승하였고(ITT 64% vs. 85%; PP 70% vs. 96%), BMT 추가 시 CLR 내성군과 MNZ 내성군의 제균율을 모두 향상시켰다.³⁴

이탈리아에서 단일제형 캡슐을 이용한 BMT 사제요법의 제균율(ITT)은 1차 치료 91%, 2차 치료 88%, 3차 치료 92%였고, 부작용은 32%였으며 6%만 중도 탈락하였다.³⁵ 이와 유사한 연구가 스페인에서도 있었는데 제균율이 1차 치료 78%, 2차 치료 85%, 3차 치료 61%였다.³⁶

10일간의 단일제형 캡슐을 이용한 BMT 사제요법에 대한 메타분석에서 PPI 용량, CLR이나 MNZ 내성, 과거 CLR 사용 여부에 관계없이 1차와 2차 제균율이 모두 90%에 달하였다.³⁷ 국내 메타분석에서는 1차 치료에 BMT를 포함한 경우 제균율(PP)이 86%였고 BMT를 포함하지 않았을 때와의 전체적인 교차비(OR)가 1.83이었으며 무작위 대조군 연구만 모았을 때는 2.81이었다.³⁸ CLR 기반 14일 BMT 사제요법에서 CLR을 절반만 사용하였을 때도 제균율이 차이가 나지 않았고,³⁹ 국내의 한 연구

에서는 2차 치료로 moxifloxacin 기반의 14일 치료보다 7일간의 BMT 기반 치료의 제균율이 더 높았다(74% vs. 94%).⁴⁰ BMT 기반 삼제요법에서 LFX 500 mg q.d.와 200 mg b.i.d.는 제균율의 차이를 보이지 않았다.⁴¹

6. 이제요법

CLR과 LFX에 대한 내성이 꾸준히 증가하고 있으나 AMX과 TTC에 대한 1차 내성은 전 지역에 걸쳐 낮게 유지되고 있다.² PPI와 AMX 이제요법은 20년 전까지는 사용되었으나 CLR 도입 후 빠르게 삼제요법으로 대체되었다가 CLR 내성이 증가하면서 이제요법에 대한 재조명이 시작되었다. 고용량의 기준은 AMX를 하루 2 g 이상 투여하여 최저 약물 농도를 높이는 것으로 보통 1 g tid 또는 750 mg qid 형태로 투여하며, 중국과 대만 등의 보고에서는 BMT 기반 삼제요법이나 동시 치료의 제균율에 필적하는 성적을 보여주었다.⁴²⁻⁴⁴ 고용량 AMX은 다른 치료 조합에도 적용될 수 있는데, 고전적인 BMT 기반 삼제요법에서 TTC 대신에 고용량 AMX (3 g/day)을 사용한 결과 제균율이 유의하게 높았고 부작용도 적었다.⁴⁵ 또 RFB 삼제요법에서 고용량 AMX을 사용하고 RFB를 절반 용량으로 낮추어도 높은 제균율을 보였다.⁴⁶

7. 기타 항생제

항생제 내성이 늘어나고 있어 이에 대한 대책이 필요하며 아직 AMX, TTC, RFB, sitafloxacin에 대한 내성은 드물기 때문에 항생제 내성이 문제가 되는 지역에서는 이런 약제의 조합을 사용해볼 수 있다. RFB은 백혈구 감소증 우려가 있는 약제이나 이탈리아에서 1회 이상의 제균 실패의 경험이 있고 CLR, MNZ, LFX에 3중 내성이 있는 균주를 가진 환자를 대상으로 AMX 1 g tid, esomeprazole 40 mg b.i.d., RFB 150 mg q.d. (half dose)로 12일 치료를 시행한 결과 높은 제균율을 보여주었고(ITT 83%, PP 89%),⁴⁶ 1, 2차 제균에 실패하였던 사람들을 대상으로 14일간의 RFB 기반 치료를 한 결과 제균율이 71%였다.⁴⁷ SFX도 항생제 내성이 매우 적은 약제로, 일본에서는 3차 구제 요법에 사용하고 있다.⁴⁸

미국에서는 furazolidone 성분의 약제가 발암성과 약물 상호작용 문제로 사용할 수 없으나 중국이나 제3세계 국가 등에서는 아직 사용되고 있고 효과가 좋은 것으로 알려졌다.^{49,50} 최근 연구 중인 신약으로는 intervenolin 유도체로 헬리코박터 파일로리 요소효소에 대한 mRNA와 단백질 발현을 감소시켜 선택적으로 헬리코박터 파일로리만 억제하는 AS-1934에 대한 보고가 있다.⁵¹

8. 칼륨 경쟁적 산분비 억제제

PPI보다 위산 분비 억제능이 뛰어나다고 알려진 vonoprazan (VPZ)이 일본에서 개발된 이후 이 약제를 위시한 칼륨 경쟁적 산분비 억제제(potassium-competitive acid blocker)의 제균 치료에서의 역할이 관심을 모으고 있다. 한 메타분석에서 CLR 내성 균주에 대하여 VPZ 기반 삼제요법은 PPI 기반 삼제요법에 비하여 우월하였고(82% vs. 40%, $P<0.0001$), CLR 감수성 균주에 대해서는 유사하였다.⁵² 경험적 치료로 VPZ 기반 삼제요법의 제균율은 PPI 기반 삼제요법보다 우월한 성적을 보여주었다(ITT 93% vs. 79%, $P<0.001$; PP 95% vs. 86%, $P<0.001$).⁵³ 후향적 연구로 CLR 기반 삼제요법에 실패한 환자를 대상으로 7일간 VPZ 기반 MNZ 삼제요법은 PPI를 기반으로 하였을 때 보다 우월하였다(ITT 90% vs. 85%, $P=0.045$; PP 96% vs. 91%, $P=0.008$).⁵⁴ PPI 기반 표준삼제요법과 VPZ 기반 표준삼제요법에 실패한 군을 동일하게 PPI 기반 MNZ 삼제요법으로 구제한 결과 양 군 간에 차이가 없어 VPZ를 사용하고 실패하더라도 후속적인 구제 요법에는 불이익이 없는 것으로 나타났다.⁵⁵

일본의 후향적 연구로 1차(AMX+CLR), 2차(AMX+MNZ), 3차(AMX+SFX) 치료에 각각 VPZ과 PPI를 사용한 군을 비교하였고, 2차 치료에서는 양 군의 차이가 없었으나 1차 치료(88% vs. 70%)와 3차 치료(93% vs. 56%) 모두에서 VPZ군에서 제균율이 높았다.⁵⁶ MNZ을 이용한 2차 치료에서 양 군의 차이가 없었던 이유는 일본에서 MNZ 내성이 낮기 때문이라는 분석이다.⁵⁶

9. 프로바이오틱스

헬리코박터 파일로리 제균에 프로바이오틱스를 추가하면 부작용을 줄이고 복약 순응도를 증가시켜 제균율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다.⁵⁷ 총 724명이 포함된 중국의 한 메타분석에서 *Lactobacillus* 보충군에서 대조군보다 상대 위험률 1.16으로 헬리코박터 파일로리 제균율이 높았다.⁵⁸

항생제나 BMT 없이 *Lactobacillus reuteri*와 PPI만을 병용시킨 연구에서 12%의 제균율을 보고하였고,⁵⁹ 프로바이오틱스 단독 투여로 12~16%의 제균율을 보였다는 연구도 있다.⁶⁰ 프로바이오틱스를 BMT 삼제요법에 병용하였을 때 최선의 조합이었으며 제형 중에서는 *Lactobacillus* 단독 또는 다균종 복합제의 효과가 좋았다.⁶¹

10. 백신과 새로운 시도

헬리코박터 파일로리 백신 개발을 위한 한 개의 최근 연구에

서는 VacA, CagA, neutrophil-activating protein의 3가지 종류의 항원으로 구성된 백신을 시도하였는데, 백신에 의하여 강력한 체액성 면역 반응만 유발하였고 헬리코박터 파일로리 제균율을 상승시키지 못하였다.⁵⁷ 이집트의 한 연구에서 혈중 25 hydroxyvitamin D 농도가 제균 실패군에서 유의하게 낮아 vitamin D 결핍자(<20 ng/mL)에 대하여 vitamin D를 보충해주고 제균 치료를 시작하는 것이 제안되었다.⁶² 발효유의 유청 단백질로부터 얻은 소 락토페린은 보조적으로 항균 특성을 가지는데, 투여 농도에 따라 성장 억제에서 사멸까지도 유도하였고,⁶³ LFX 기반 삼제요법에 보조적으로 사용하였을 때 락토페린 추가군에서 제균율이 높았다(96% vs. 75%).⁶³ 기타 key lime이 효과가 있었다는 보고가 있고,⁵⁰ 국내에서는 병용 금기로 되어있는 simvastatin과 CLR의 조합이 제균율을 높였다는 연구도 있다.⁶⁴

헬리코박터 파일로리가 주로 분포하는 위 점막 주변으로 약물 농도를 극대화하기 위하여 AMX를 나노 입자에 담아 복용하는 방법이 개발되어 연구 중이다.⁶⁵ 이러한 국소 치료에서 한걸음 더 나아가 대만에서 AMX, CLR, MNZ 분말을 sucralfate에 섞어 내시경 중 위 십이지장 점막에 분사, 도포하는 연구를 하였는데 단 1회 시술 후 제균율이 54%였다.⁶⁶

11. 순응도

약제 복용의 순응도는 제균 성공의 성패를 좌우할 수 있다. 순응도 향상을 위하여 최근 연구된 투약 방법으로는 하루 1회 투여법과 단일제형 캡슐법이 있다. 하루 1회 투여법은 태국과 이란에서 보고되었는데, 태국에서 LFX 750 mg, CLR 1 g, rabeprazole 60 mg, BMT 1,048 mg을 하루 1회, 7일 또는 14일간 투여하였고 각각의 제균율은 84%, 94%로 유의한 차이는 없었다.⁶⁷ 이란에서 esomeprazole 40 mg, tinidazole 1 g 그리고 LFX 500 mg 하루 1회 복용과 STT의 14일 투약을 비교한 연구에서 제균율은 유의한 차이가 없었고 순응도가 유의하게 개선되었다.⁶⁸ 이 연구에서 제균 실패의 독립 위험인자는 치주염과 복약 순응도였다.⁶⁸

단일제형 캡슐법은 BMT 사제요법의 까다로운 복약 방법을 개선하기 위하여 PPI와 함께 BMT, MNZ, TTC을 하나의 캡슐 형태로 만든 단일제형을 하루 3회 복용하게 하는 간편한 방법으로, 349명을 대상으로 한 다기관 후향적 연구에서는 94%의 제균율을 보여주었고,⁶⁹ 6,482명이 포함된 메타분석에서 ITT 분석으로 제균율이 90%에 달하였다.³⁷ 복약 순응도를 높이기 위하여 휴대폰 문자 메시지로 하루 2회 환자들에게 복약 시간을 통지하는 방법은 40세 이하의 젊은 층에서 제균율을 향상시켰다.⁷⁰

결 론

전 세계적으로 헬리코박터 파일로리 제균에 대한 항생제 내성이 문제가 되고 있다. 이를 극복하기 위하여 최근까지 항생제 감수성 검사를 통한 치료 약제의 선택, 해당 지역에 적합한 경험적 치료 조합 선정, 고용량 AMX를 이용한 이제요법, 항생제 내성이 적은 RFB, SFX 사용 등에 대한 데이터가 계속 보고되고 있고, 최근 PPI보다 산분비 억제력이 뛰어나다고 보고된 칼륨 경쟁적 산분비 억제제의 헬리코박터 파일로리 제균에 대한 역할이 관심을 모으고 있다. 순응도를 높이기 위하여 처방을 단순화하고 복약이 간편한 제형을 개발하고 있으며, 기타 항생제를 직접 점막에 도포하는 등의 새로운 치료법이 개발되어 연구 중이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Heung Up Kim <https://orcid.org/0000-0003-4827-2358>

REFERENCES

1. Sung JK. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Med 2015;89:149-156.
2. Argueta EA, Moss SF. Treatment of *Helicobacter pylori*. Curr Opin Gastroenterol 2019;35:544-550.
3. 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.
4. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:715-718.
5. Cole SP, Cirillo D, Kagnoff MF, Guiney DG, Eckmann L. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce interleukin-8 secretion. Infect Immun 1997;65:843-846.
6. Benaissa M, Babin P, Quillard N, Pezennec L, Cenatiempo Y, Fauchère JL. Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. Infect Immun 1996;64:2331-2335.
7. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:604-617.

8. Kim BJ, Lee H, Lee YC, et al. Ten-day concomitant, 10-day sequential, and 7-day triple therapy as first-Line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a nationwide randomized trial in Korea. *Gut Liver* 2019;13:531-540.
9. 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.e17.
10. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based *Helicobacter pylori* eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance. *Helicobacter* 2019;24:e12561.
11. Bhakta D, Graham DY, Chan J, El-Serag HB. Lessons from using culture-guided treatment after referral for multiple treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1531-1532.
12. Tan B, Yang JC, Young CL, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing-guided salvage therapy in the USA: a real life experience. *Dig Dis Sci* 2018;63:437-445.
13. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.
14. Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, Wagner K. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;90:1-6.
15. Wang YH, Li Z, Wang L, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018;23:e12467.
16. Nezami BG, Jani M, Alouani D, Rhoads DD, Sadri N. *Helicobacter pylori* mutations detected by next-generation sequencing in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens are associated with treatment failure. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01834-18.
17. 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* 2019;34:700-706.
18. Blümel B, Goelz H, Kist M, Glocker EO. Retrospective study on outcome of salvage *Helicobacter pylori* eradication therapies based on molecular genetic susceptibility testing. *Helicobacter* 2018;23:e12494.
19. Chen Q, Long X, Ji Y, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1385-1394.
20. 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.
21. 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.
22. Sezgin O, Aydin MK, Özdemir AA, Kanık AE. Standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Turkey: systematic evaluation and meta-analysis of 10-year studies. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:420-435.
23. Leow AH, Azmi AN, Loke MF, Vadivelu J, Graham DY, Goh KL. Optimizing first line 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: prolonging treatment or adding bismuth: which is better? *J Dig Dis* 2018;19:674-677.
24. Chen MJ, Chen CC, Chen YN, et al. Systematic review with meta-analysis: concomitant therapy vs. triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1444-1457.
25. Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in an area of high resistance to clarithromycin: a prospective, cross-sectional, comparative, open trial. *Helicobacter* 2019;24:e12546.
26. Gatta L, Scarpignato C, Fiorini G, et al. Impact of primary antibiotic resistance on the effectiveness of sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection: lessons from a 5-year study on a large number of strains. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1261-1269.
27. Hsu PI, Tsay FW, Graham DY, et al. Equivalent efficacies of reverse hybrid and bismuth quadruple therapies in eradication of *Helicobacter pylori* infection in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1427-1433.
28. Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2018;67:20-27.
29. Alkim H, Koksar AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther* 2017;24:e751-e757.
30. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, Gisbert JP, As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2019;24:e12630.
31. Guo T, Wang Q, Wu X, et al. Amoxicillin-clarithromycin-containing bismuth quadruple therapy for primary eradication of *Helicobacter pylori*. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2019;41:75-79.
32. Xie Y, Pan X, Li Y, et al. New single capsule of bismuth, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus quadruple therapy consisting of bismuth, omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a Chinese prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1681-1687.
33. Xie Y, Zhu Z, Wang J, et al. Ten-day quadruple therapy comprising low-dose rabeprazole, bismuth, amoxicillin, and tetracycline is an effective and safe first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in a population with high antibiotic resistance: a prospective, multicenter, randomized, parallel-controlled clinical trial in China. *Antimicrob Agents Chemother*

- 2018;62:e00432-18.
34. Long X, Chen Q, Yu L, Liang X, Liu W, Lu H. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple *Helicobacter pylori* therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance. *Helicobacter* 2018;23:e12485.
35. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The "three-in-one" formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter* 2018;23:e12502.
36. Agudo-Fernández S, González Blanco A. Retrospective analysis of the use of quadruple therapy with bismuth (Pylera®) in real-life clinical practice in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:483-489.
37. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2019;24:e12570.
38. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: systemic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2019;24:e12565.
39. Lu B, Wang J, Li J, Liu L, Chen Y. Half-dose clarithromycin-containing bismuth quadruple therapy is effective and economical in treating *Helicobacter pylori* infection: a single-center, open-label, randomized trial. *Helicobacter* 2019;24:e12566.
40. Kim SE, Roh JH, Park MI, et al. Effect of 7-day bismuth quadruple therapy versus 14-day moxifloxacin triple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Korean J Gastroenterol* 2019;73:26-34.
41. Gan HY, Peng TL, Huang YM, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing *Helicobacter pylori* infection: a prospective, single-center, randomized clinical trial. *Sci Rep* 2018;8:9045.
42. Yang J, Zhang Y, Fan L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2019;114:437-445.
43. Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1718-1724.
44. Yang X, Wang JX, Han SX, Gao CP. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14396.
45. Salmanroghani H, Mirvakili M, Baghbanian M, Salmanroghani R, Sanati G, Yazdian P. Efficacy and tolerability of two quadruple regimens: bismuth, omeprazole, metronidazole with amoxicillin or tetracycline as first-line treatment for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2018;13:e0197096.
46. Fiorini G, Zullo A, Vakil N, et al. Rifabutin triple therapy is effective in patients with multidrug-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:137-140.
47. Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M, et al. Rifabutin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a long-term prospective study in a large cohort of difficult-to-treat patients. *J Clin Med* 2019;8:E199.
48. Sue S, Shibata W, Sasaki T, et al. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:686-692.
49. Zhuge L, Wang Y, Wu S, Zhao RL, Li Z, Xie Y. Furazolidone treatment for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2018;23:e12468.
50. Miftahussurur M, Aftab H, Shrestha PK, et al. Effective therapeutic regimens in two South Asian countries with high resistance to major *Helicobacter pylori* antibiotics. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:40.
51. Ohishi T, Masuda T, Abe H, et al. Monotherapy with a novel intervenolin derivative, AS-1934, is an effective treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23:e12470.
52. Li M, Oshima T, Horikawa T, et al. Systematic review with meta-analysis: vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018;23:e12495.
53. Tanabe H, Yoshino K, Ando K, et al. Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to susceptibility-guided proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17:29.
54. Nishida T, Tsujii Y, Okamoto A, et al. A triple-drug blister-packaged drug with vonoprazan improves first-line eradication of *Helicobacter pylori* in elderly patients: a retrospective propensity score-matched cohort study. *Digestion* 2019. doi: 10.1159/000501608. [Epub ahead of print]
55. Mori N, Nishiura Y, Suga D, et al. Second-line triple therapy in failures with vonoprazan-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Biomed Rep* 2018;9:169-174.
56. Saito Y, Konno K, Sato M, et al. Vonoprazan-based third-line therapy has a higher eradication rate against sitafloxacin-resistant *Helicobacter pylori*. *Cancers (Basel)* 2019;11:E116.
57. Malfertheiner P, Selgrad M, Wex T, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain: a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:698-707.
58. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019;14:e0223309.
59. Dore MP, Bibbò S, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. Role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication: lessons from a study of *Lactobacillus reuteri* strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a proton-pump inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019;2019:3409820.

60. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24:139-149.
61. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15180.
62. El Shahawy MS, Hemida MH, El Metwaly I, Shady ZM. The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open* 2018;2:270-275.
63. Ciccaglione AF, Di Giulio M, Di Lodovico S, Di Campi E, Cellini L, Marzio L. Bovine lactoferrin enhances the efficacy of levofloxacin-based triple therapy as first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: an in vitro and in vivo study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1069-1077.
64. Hassan AM, Shawky MAE, Mohammed AQ, Haridy MA, Eid KA. Simvastatin improves the eradication rate of *Helicobacter pylori*: upper Egypt experience. *Infect Drug Resist* 2019;12:1529-1534.
65. Lopes-de-Campos D, Pinto RM, Lima SAC, et al. Delivering amoxicillin at the infection site - a rational design through lipid nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2019;14:2781-2795.
66. Liou TC, Liao PH, Lin YC, Chu CH, Shih SC. Intraluminal therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1337-1343.
67. Auttajaroon J, Vilaichone RK, Chotivitayatarakorn P, Mahachai V. Once-daily rabeprazole, levofloxacin, clarithromycin-MR, and bismuth for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized study of 7 or 14 days (ONCE study). *Helicobacter* 2019;24:e12615.
68. Shahbazi S, Vahdat Shariatpanahi Z. Comparison between daily single-dose triple therapy and conventional triple therapy on patient compliance and *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:550-554.
69. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, et al. Effectiveness and safety of Pylera[®] in patients infected by *Helicobacter pylori*: a multi-center, retrospective, real life study. *Dig Dis* 2018;36:264-268.
70. Wang T, Yang X, Li Y, et al. Twice daily short-message-based re-education could improve *Helicobacter pylori* eradication rate in young population: a prospective randomized controlled study. *Helicobacter* 2019;24:e12569.