



# 공통 데이터모델을 이용한 국내 헬리코박터 파일로리 일차 제균 치료 경향 변화의 분석

김상윤

한양대의료원 명지병원 내과

## Analyzing Primary Treatment Pattern Trends for *Helicobacter pylori* Infection Using a Common Data Model

Sang Yoon Kim

Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Hanyang University Medical Center, Goyang, Korea

**Article:** Clinical characteristics and treatment pathway of patients treated with *Helicobacter pylori* infection -a single center cohort study using common data model (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2022;22:214-221)

국내 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염의 진단과 치료에 대한 제1차 진료 지침은 대한 *Helicobacter pylori* 연구회에서 1998년 발표한 “한국인에서의 헬리코박터 파일로리의 진단 및 치료”라는 합의안이다.<sup>1</sup> 이 진료 지침에서 일차 제균 치료로 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg 하루 2회, 7일에서 14일 투여하는 삼제요법을 권고하였다. 이후 *H. pylori* 감염과 위암의 연관성에 대한 연구들이 보고되면서,<sup>2</sup> 2008년 조기 위암 환자에서 위암 치료 후 *H. pylori* 제균 치료가 법정 비급여로 허가되었다. 2009년 대한상부위장관·헬리코박터학회는 소화성 궤양 및 변연부 B세포 림프종뿐만 아니라 조기위암 환자를 제균 치료 적응증에 포함하여 제2차 진료 지침인 “헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인”을 발표하였다.<sup>3</sup> 이 진료 지침에서도 *H. pylori*의 1차 치료제로 PPI, amoxicillin, clarithromycin 조합의 표준 삼제요법 7일 내지 14일 투여를 추천하였다.

점차 국내 *H. pylori* 내성률이 높아지고, 유럽이나 아시아 태평양 지역의 진료 지침을 그대로 적용하기에는 의료 제도의 차이가 커서 2013년 국내 실정에 맞는 제3차 진료 지침이 개발되었다.<sup>4</sup> 여전히 기존의 표준 삼제요법을 대체할 만한 우수한

제균 요법이 입증되지 않아 표준 삼제요법을 일차 제균 치료로 권고하였다. 적절한 *H. pylori* 제균 치료 요법은 per protocol 분석에서 90% 이상, intention to treat 분석에서 80% 이상의 제균 성공률이 있어야 한다.<sup>5</sup> Clarithromycin 내성은 *H. pylori* 제균 성공률 감소의 주요 원인이며 국내의 clarithromycin 내성률은 1994년 2.8%, 2003년 13.8%, 2006~2008년 25.5%, 2009~2012년 37.0%로 증가하였다.<sup>6,7</sup> 한편, 2008년 국내의 지역별 *H. pylori* 일차 항생제 내성률을 분석한 연구는 clarithromycin 내성률이 경기 지역 32.5%, 부산 지역 26.3%로 높았지만 강원 지역에서는 12.5%로 낮아 지역별 편차를 보였다.<sup>8</sup> 2012년 발표된 유럽의 Maastricht IV 진료 지침은 내성률이 15~20% 이상 높은 지역에서는 표준 삼제요법이 낮은 *H. pylori* 제균 성공률을 보여 사용을 권장하지 않았다. 국내 clarithromycin 내성률 증가, 지역별 항생제 내성률 차이 및 Maastricht IV 진료 지침 등을 반영하여, 제3차 진료 지침은 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth 기반 사제요법 7일에서 14일간 투여를 고려해 볼 수 있다는 권고안을 추가로 제시하였다. 즉, 표준 삼제요법을 일차 치료로 유지하면서 bismuth 기반 사제요법을 일차 치료의 대안적 방법으로 인정하는 수준에서 개정안을 발표하였다. 또한, 개원 및 봉직 의사들뿐만 아니라 환자 교육 자료로 널리 보급될 수 있도록 제3차 진료 지침은 학회지 게재, 소책자 제작 및 배포, 온라인 소셜 네트워크를 이용한 홍보를 강화하였다.

Received: July 4, 2022 Revised: July 23, 2022 Accepted: July 24, 2022

Corresponding author: Sang Yoon Kim

Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine, 55 Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 10475, Korea  
Tel: +82-31-810-5114, Fax: +82-31-969-0500, E-mail: withksy@hanmail.net

Copyright © 2022 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.

국내 경험적 표준 삼제요법의 제균 성공률은 점차 감소하여 최근 연구에서는 약 70% 정도로 보고된다.<sup>9</sup> 2018년 대한상부 위장관·헬리코박터학회에서 주관한 국내 항생제 내성률 조사 연구에서 전국의 clarithromycin 내성률은 17.8%였고, 지역별로는 서울과 충청도는 내성률이 15% 미만이었지만 이외 지역에서는 15% 이상의 내성률을 보였다.<sup>10</sup> *H. pylori* 제균 성공률의 감소와 더불어 *H. pylori* 감염과 관련된 증상 및 질환에 대한 연구보고들이 증가함에 따라 새로운 진료 및 치료 전략이 요구되고 있다.<sup>11,12</sup> 최신의 제4차 진료 지침은 2022년 “한국인 헬리코박터 파일로리 감염 치료 근거 기반 임상 진료 지침”이라는 제목으로 제균 치료의 임상 적응증을 정의하고, 제균 성공률을 최대화할 수 있는 치료법을 발표하였다.<sup>13</sup> 이번 진료 지침에서는 가능성 소화 불량, 철분 결핍성 빈혈, 위선종 내시경 절제술 후 등 제균 치료 적응증의 확대를 위한 근거를 추가로 제시하였고, 이러한 노력의 일환으로 2022년 5월 1일부터 요양 급여 인정 기준이 일부 확대되어 ‘*H. pylori* 감염이 확인된 환자에서 위선종의 내시경 절제술 후’ 제균 치료 시 요양 급여가 적용된다. 한편, *H. pylori* 일차 제균 치료로 표준 삼제요법, bismuth 비포함 사제요법(순차 치료 및 동시 치료), clarithromycin 내성 검사 후 표준 삼제요법뿐만 아니라 일부 환자에서 bismuth 기반 사제요법 사용 등 다양한 치료 방법이 제시되었다.

이와 같이 국내 *H. pylori* 임상 진료 지침들이 개발 및 발표되었지만, 개정된 진료 지침에 따라 실제 임상 현장에서 치료 패턴의 변화가 있었는지에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이번

연구는 국내 단일기관의 공통 데이터모델(Kangdong Sacred Heart Hospital Common Data Model, KDH-CDM)을 이용한 코호트 특성 분석으로 항생제 노출력 및 질환 등을 확인하고, 2014년 1월 1일 기준으로 *H. pylori* 일차 제균 치료 패턴의 변화를 보고하였다.<sup>14</sup> 이는 2013년 7월 국내 제3차 *H. pylori* 진료 지침이 발표된 이후 실제 제균 치료 패턴 변화에 대한 국내 처음의 연구이다. Observational Medical Outcome Partners-CDM은 각 의료 기관들이 보유한 서로 다른 구조의 전자의무 기록정보를 가능한 표준화된 구조로 변환한 의료데이터 네트워크이다.<sup>15</sup> 이번에 이용된 KDH-CDM은 단일기관 데이터베이스로 1,689,604명 환자의 2004년부터 2019년까지 16년 동안의 진료 자료를 포함하고 있으며 이전 연구에도 이용된 바 있다.<sup>16</sup> CDM의 특성은 Table 1에 정리하였다.

이 연구에서 2004~2019년까지 표준 삼제요법 성공률은 79.8%로 추정되었고, 일차 제균 치료 실패 추정 환자군에서 macrolide계 항생제 노출력은 일차 제균 치료 성공한 군보다 통계적으로 의미 있게 높았다(14.7% vs. 5.5%,  $P<0.001$ ). 이는 macrolide계 항생제에 노출력 있는 환자는 clarithromycin 내성 검사 기반의 맞춤형 치료가 필요할 것으로 생각되는 대목이다. 제3차 진료 지침 발표 후 일차 치료로 bismuth 기반 사제요법을 사용한 비율은 2014년 1월 1일 기준으로 1.4% 증가함을 보여주었다(2014년 1월 1일 이전 1.9% vs. 2014년 1월 1일 이후 3.3%). 이는 저자들이 설명한 바와 같이 의료진의 bismuth 기반 사제요법 부작용 우려 및 새로운 항생제 내성 발생의 걱정, 기존 경험적 표준 삼제요법 처방의 익숙함, 하루 4회 약물

**Table 1.** Key Features of Common Data Model

	Detail
OHDSI/OMOP	OHDSI (pronounced ‘Odyssey’): non-profit international organization that owns OMOP OMOP: consisting of CDM, standardized vocabularies and standardized analytics
Quality control	ACHILLES: browser-based visualization tool in OMOP-CDM - It enables the characterization, quality assessment, and visualization of observational data in the dataset.
Tool	ATLAS: free OHDSI analytic tool to support cohort development, characterization, incidence/prevalence rate, large-scale propensity score matching analysis and data visualization (sunburst plot) in OMOP-CDM ATHENA: free OHDSI online vocabulary browsing tool in OMOP-CDM
Distributed research network	FEEDER-NET: CDM-based distributed research network in South Korea (a total of 61 hospitals/data partners) - No central data warehouse exists. - Each data owners maintain physical and operational control of their data. - Data owners provide only analyzed results without sharing patient’s personal information.
Advantages	Multicenter study using the same data structure and analysis program within a short period High reliability of research by sharing analysis codes with other researchers Utilizing big clinical data at low cost
Limitations	Presence of unconverted or duplicate data Possibility of error in the process of converting electronic medical records to CDM data Difficulty in compatibility between anonymized CDM data and medical record data collected by each center

OHDSI, observational health data sciences and informatics; OMOP, observational medical outcome partners; CDM, common data model; ACHILLES, automated characterization of health information at large-scale longitudinal exploration system; FEEDER-NET, federated E-health big data for evidence renovation network.

복용으로 인한 환자의 낮은 복용 순응도 문제, bismuth 기반 사제요법이 보험 급여 적용되지 않을 우려 등이 반영된 결과라고 생각된다. 또한 제3차 진료 지침의 ‘clarithromycin 내성이 의심되는 경우’ bismuth 기반 사제요법 투여를 고려해 볼 수 있다는 모호한 기술은 효과적인 항생제를 적절히 사용하면서도 내성의 감소 및 경제적인 이익을 추구하는 항생제 스튜어디십 (antimicrobial stewardship) 관점과 상충되는 부분이 있고, 일차 치료로 bismuth 기반 사제요법이 실패하였을 때 다른 구제요법 선택의 어려움이 있어 충분한 치료 패러다임 전환이 되지 못한 것으로 생각된다. 제4차 진료 지침에서도 bismuth 기반 사제요법은 14일 표준 삼제요법, 10일 동시 치료 및 순차 치료와 유사한 1차 치료 제균 성공률을 보이지만 약물 부작용이 높고 구제요법으로 사용 가능성을 고려해 다른 제균 치료를 할 수 없는 경우에만 일차 치료로 사용할 것을 권고하였다.<sup>13</sup> 최근 유럽 27개 국가의 2013~2018년 기간 동안 *H. pylori* 치료에 관한 30,394명 환자의 레지스트리를 분석한 연구도 유럽의 *H. pylori* 진료 지침인 Maastricht IV (2012년) 및 Maastricht V (2017년) 발표 이후 제균 치료 패턴은 유럽의 각 국가별 및 지역별 이질적 경향이 있고, 진료 지침대로 실제 제균 치료 패턴은 크게 변화하지 않았음을 보고한 바 있다.<sup>17</sup>

이번 연구의 제한점으로 요소호기 검사 시행 여부는 확인 가능하였지만, 요소호기 검사 결과 자료가 CDM으로 변환되지 않아 제균 성공률을 정확히 확인할 수 없었다. 즉, 요소호기 검사 결과가 아닌 요소호기 검사 시행 후 bismuth 기반 사제요법의 처방 유무에 따라 제균 성공 여부를 판단하는 조작적 정의를 사용하여 실제 제균 성공률을 정확히 알기 어려웠다. 또한, 제균 치료 기간 차이에 따른 제균 성공률 확인의 어려움, 다기관 CDM 연구가 아닌 단일기관 CDM 연구라는 제한점들이 있다. 하지만 CDM을 이용한 *H. pylori* 일차 치료 패턴과 항생제 노출력 등을 분석한 첫 연구이며, CDM을 활용한 연구에 익숙하지 않은 연구자들에게 CDM 자료를 이용한 소화기 연구 주제의 확장 가능성을 보여준 연구로 생각된다.

## CONFLICT OF INTEREST

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

## ORCID

Sang Yoon Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1155-1495>

## REFERENCES

1. Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.
2. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(Suppl. 4):214-218.
3. Kim N, Kim JJ, Choe YH, et al. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
4. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1371-1386.
5. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1-12.
6. 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.
7. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. Helicobacter 2013;18:206-214.
8. 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.
9. Kim BJ, Kim HS, Song HJ, et al. Online registry for nationwide database of current trend of *Helicobacter pylori* eradication in Korea: interim analysis. J Korean Med Sci 2016;31:1246-1253.
10. Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: a prospective multi-center study. Helicobacter 2019;24:e12592.
11. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:615-625.
12. Song JH, Yang SY, Lim JH, Choi JM, Kim SG. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the metachronous neoplasm after endoscopic resection for gastric dysplasia. Korean J Gastroenterol 2017;70:27-32.
13. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: 2020 revised edition. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2020; 20:261-287.
14. Seo SI, Kim TJ, Choi YJ, et al. Clinical characteristics and treatment pathway of patients treated with *Helicobacter pylori* infection—a single center cohort study using common data model. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2022;22:215-222.
15. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, et al. Observational health data sciences and informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. Stud Health Technol Inform 2015;216:574-578.
16. Seo SI, You SC, Park CH, et al. Comparative risk of clostridium

difficile infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: a 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:1325-1330.

17. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* 2021;70:40-54.