

헬리코박터 파일로리 항생제 내성의 진단과 맞춤형 치료 전략

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

노진희

Diagnosis of Antibiotic Resistance and Tailored Treatment Strategies for *Helicobacter pylori* Infection

Jin Hee Noh

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is a major cause of various gastrointestinal diseases, including gastric cancer, underscoring the need for effective eradication therapy. However, the increasing prevalence of antibiotic resistance and emergence of multidrug-resistant strains have progressively reduced the efficacy of conventional empirical eradication regimens, posing a substantial clinical challenge. This review discusses the current status and major mechanisms of antibiotic resistance in *H. pylori*, summarizes the available diagnostic methods and their limitations, and reviews tailored treatment strategies, including susceptibility-guided therapy and antibiotic exposure history-based approaches. In addition, the roles of bismuth-containing regimens and potassium-competitive acid blockers in improving eradication efficacy are reviewed. Future management of *H. pylori* infections warrants a precision medicine approach that integrates regional resistance patterns and individual patient characteristics. The combined application of accurate diagnostic tools and optimized treatment strategies will help improve eradication outcomes. (**Korean J Med** 2026;101:175-182)

Key Words: Drug resistance, microbial; *Helicobacter pylori*; Precision medicine; Anti-bacterial agents

서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)는 위 점막에 만성적으로 감염되어 위염, 소화성 궤양, 위암 및 위 점막 연관 림프조직 림프종 등 다양한 위장관 질환을 유발하는 주요 병원균으로 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에 의해 제1군 발암원으로 분류되어 있다. 전 세계 감염률은 1980년대 약 58%에서 2011-2022년 43.1%로 감소하였으나 여전히 전 세계 인구의 약 절반이 감염

된 것으로 추정된다[1]. 국내 유병률 또한 51.0%로 높은 수준을 유지하고 있고, 특히 50-60대에서는 60% 이상의 감염률을 보인다[2]. 이처럼 높은 유병률과 위암 발생률이 맞물리는 동아시아 지역에서는 *H. pylori* 제균 치료의 임상적 중요성이 더욱 크다. 제균 치료는 단순한 증상 완화를 넘어 위암 예방이라는 공중보건학적 의미를 가지며, 2015년 교토 합의문 이후에는 치료 금기가 없는 경우 감염자 모두에게 제균 치료를 고려하는 방향으로 패러다임이 전환되었다[3].

그러나 이러한 임상적 필요성과는 달리 제균 치료 성공률은

Received: 2026. 3. 31 **Revised:** 2026. 4. 13 **Accepted:** 2026. 4. 22

Correspondence to:

Jin Hee Noh, M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3827, Fax: +82-2-3010-6517, E-mail: mdjh1432@gmail.com

Copyright©2026 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지속적으로 감소하고 있는데, 그 핵심 원인 중 하나가 항생제 내성의 급격한 증가이다. 국내에서도 클래리스로마이신 기반 삼제 요법의 제균 성공률이 80% 미만으로 떨어지는 등 기존 치료 전략의 한계가 명확히 드러나고 있다[4]. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 클래리스로마이신 내성 *H. pylori*를 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), 반코마이신 내성 장구균(vancomycin-resistant *Enterococcus*)과 동일한 고우선순위 항생제 내성균으로 지정하며 이 문제의 심각성을 공식적으로 인정하였다[5]. 이러한 상황에서 단순한 경험적 치료에 의존하기보다는 항생제 내성을 정확히 평가하고 이를 기반으로 치료를 선택하는 정밀의학적 접근의 필요성이 점차 대두되고 있다. 본 종설에서는 *H. pylori* 항생제 내성의 기전과 현황, 진단 방법 및 해석의 한계를 살펴보고 맞춤형 치료 전략과 실제 임상 적용 방안에 대해 고찰하고자 한다.

본 론

항생제 내성 현황

*H. pylori*의 항생제 내성은 전 세계적으로 증가하는 추세이며, 이는 제균 치료 실패의 가장 중요한 원인으로 지목되고 있다. 내성은 크게 1차 내성과 2차 내성으로 구분된다. 1차 내성은 제균 치료 경험이 없는 환자에서 발생하며, 주로 지역사회에서의 항생제 남용에 기인한다. 반면 2차 내성은 이전 제균 치료 실패 이후 발생한다. 반복적인 항생제 노출은 내성균의 선택을 촉진함으로써 세 가지 이상의 항생제에 내성을 보이는 다제 내성(multidrug resistance) 균주의 출현을 증가시킨다[6].

이러한 흐름은 전 세계 내성 데이터에서 명확히 확인된다. 2025년 발표된 최신 국제 조사에 따르면 클래리스로마이신 내성률은 유럽 12.0-22.4%, 아시아-태평양 7.7-92.1%, 아프리카 13.6-66.7%로 이미 31개국 중 24개국에서 경험적 치료 사용의 기준치인 15%를 초과한 상태이며 레보플록사신과 메트로니다졸도 지역에 따라 내성률 편차가 크지만 전반적으로 높은 수준을 유지하고 있다[7]. 그러나 문제는 내성이 확산되는 속도에 비해 이를 관리할 인프라가 부족하다는 점이다. 중

합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 기반 분자적 감수성 검사가 급여로 적용되는 나라는 단 4개국에 불과하고, 국가 단위 내성 감시 프로그램을 운영하는 나라도 26개국 중 4개국에 그친다. 내성 극복에 효과적인 비스무트 기반 치료 역시 일본, 브라질 등 상당수 국가에서 접근이 제한되어 전 세계적으로 10억 명 이상이 비스무트 함유 치료를 받지 못하는 현실이다[7].

국내 상황도 이러한 전 세계적 흐름에서 예외가 아니다. 2015-2023년 수집된 5,925개의 일차 *H. pylori* 분리주를 분석한 결과 한국 헬리코박터 항생제 감수성 검사 위원회(Korean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing for *Helicobacter pylori*, KCAST-HP)가 수립한 역학적 차단값(epidemiologic cutoff value, ECOFF) 적용 시 클래리스로마이신 내성률 31.9%, 레보플록사신 내성률 40.9%, 아목시실린 내성률 17.9%, 메트로니다졸 내성률 24.7%, 테트라사이클린 내성률 11.5%로 집계되었다[8]. 메트로니다졸을 제외한 모든 항생제에서 2018년 대비 내성률이 상승하였으며[9], 이는 국내에서도 기존 경험적 치료 전략만으로는 충분한 제균율을 담보하기 어려운 상황에 이르렀음을 의미한다.

항생제 내성 기전

*H. pylori*의 항생제 내성은 크게 유전적 변이(genetic modification)와 생리적 변이(physiological modification)라는 두 가지 축으로 나눌 수 있으며 이 두 기전은 상호 복합적으로 작용한다[10].

유전적 변이는 내성 발생의 가장 핵심적인 기전으로 항생제마다 관여하는 표적 유전자가 다르다. 클래리스로마이신 내성은 23S rRNA 유전자의 점돌연변이(A2142G/C 및 A2143G)에 의해 항생제가 50S 리보솜 소단위(ribosomal subunit)의 펩티딜 전달 효소 고리(peptidyl transferase loop)에 결합하지 못하게 되면서 발생하며, 이 두 변이가 임상 내성 균주의 95% 이상을 설명할 만큼 임상적 의미가 크다[11]. 플루오로퀴놀론 내성은 DNA 회전효소(type II topoisomerase)를 인코딩하는 gyrase A 유전자의 퀴놀론 내성 결정 영역(quinolone resistance determining region) 내 87번 및 91번 코돈(codon) 돌

연변이에 주로 기인하며 이 두 위치를 대상으로 한 분자 검사가 레보플록사신 내성 예측에 유용하게 활용된다[12]. 메트로니다졸 내성은 *rdxA*, *frxA*, *fdxB* 유전자 변이에 의해 약물의 세포 내 환원 활성화(intracellular reductive activation)가 저해되면서 나타나는데, 관여하는 유전자가 복수이고 기전이 복합적이어서 표현형 내성과 치료 결과 사이의 상관성이 다른 항생제에 비해 낮다는 특징이 있다. 아목시실린 내성은 페니실린 결합 단백질 1A (penicillin-binding proteins 1A)의 돌연변이에 의해 세포벽 합성이 방해받으면서 발생하고[13], 테트라사이클린 내성은 16S rRNA 유전자 변이로 30S 리보솜 소단위에 대한 약물 결합이 억제되어 나타난다[14]. 리파부틴 내성은 *rpoB* 유전자 변이에 의하지만 전 세계적 내성률이 0.0-0.2%로 매우 낮아 현재는 감수성 검사 없이 사용 가능한 항생제로 취급된다[15].

이처럼 유전적 변이가 내성의 분자적 토대를 이룬다면 생리적 변이는 여기에 더해 균이 항생제로부터 스스로를 보호하는 또 다른 방어 기전으로 작용한다. 유출 펌프(efflux pump) 시스템은 세포질막을 통해 항생제를 능동적으로 균 밖으로 배출하는 단백질 수송체(protein transporter)로 resistance-nodulation-division (RND), major facilitator superfamily (MFS), multidrug and toxic compound extrusion (MATE), ATP-binding cassette (ABC) 등 여섯 가지 계열이 *H. pylori*에서 확인되었으며 다제 내성 균주에서 과발현이 관찰된다. 바이오필름 형성(biofilm formation)은 균 집락을 단백질과 세포 외 DNA로 이루어진 보호막으로 둘러싸 항생제 침투를 수백 배에서 수천 배까지 감소시킨다[16]. 코코이드 형태 전환(coccoid transformation)은 영양 결핍이나 항생제 노출 같은 스트레스 상황에서 *H. pylori*가 배양 불가능한 휴면 상태로 전환되는 현상으로, 항생제에 대한 내성이 현저히 증가하고 치료 후 재발의 원인이 될 수 있다[17]. 여기에 더해 이종 내성(heteroresistance), 즉 동일 환자 내에서 감수성과 내성 균주가 혼재하는 현상은 단일 검체 검사 결과의 해석을 어렵게 만들고 치료 실패로 이어질 수 있어 임상적으로 주의가 필요하다[18].

항생제 내성 진단

배양 기반 항생제 감수성 검사

배양 기반의 항생제 감수성 검사는 *H. pylori*라는 세균을 직접 다룬다는 점에서 가장 기본적이고 궁극적인 진단 방법이다. 한천 희석법(agar dilution method), E-test, 디스크 확산법(disk diffusion method) 등을 통해 실제 균주의 성장 억제를 평가하므로 클래리스로마이신과 레보플록사신뿐 아니라 아목시실린, 메트로니다졸, 테트라사이클린 등 사용 가능한 모든 항생제에 대한 감수성 정보를 동시에 얻을 수 있다는 것이 가장 큰 강점이다[19]. 그러나 *H. pylori*는 미세호기성 세균의 특성상 배양 조건이 까다롭고 내시경을 통한 조직 검체 확보가 필요한 침습적 검사인 데다 결과 확인까지 10-14일이 소요되며 항생제 감수성 검사 비용까지 추가되어 일상적인 진료 환경에서 적용하기에는 부담이 크다. 여기에 이종 내성(heteroresistance)의 문제까지 더해지면 해석은 한층 복잡해진다. 동일 환자에서 분리된 *H. pylori* 균주가 서로 다른 감수성을 보이는 경우가 있어 정확한 내성 평가를 위해서는 배양을 통해 충분한 수의 균주를 확보하여 검사하는 것이 권장된다[20]. 이러한 제약에도 불구하고 배양 기반 맞춤형 치료는 확실적인 경험적 치료에 비해 제균 성공률이 높고 검사 비용이 추가되더라도 전체 치료 과정을 고려할 때 비용 효과적이라는 보고가 있어 내성률이 높은 지역일수록 배양 기반 항생제 감수성 검사의 임상적 가치는 더욱 커진다.

유전자 기반 분자 진단 검사

유전자 기반 분자 진단 검사는 배양의 어려움과 긴 검사 시간이라는 단점을 극복하기 위한 대안으로 특정 항생제 내성 관련 돌연변이를 직접 확인하는 방식이다. Dual priming oligonucleotide (DPO)-PCR, PCR-restriction fragment length polymorphism, fluorescence *in situ* hybridization, real-time PCR, multiple genetic analysis system 등 다양한 검사법이 개발되어 국내외에서 상업적으로 이용되고 있다[21]. 이중 분자 진단이 특히 유용한 영역은 클래리스로마이신, 플루오로퀴놀론, 테트라사이클린 내성으로 각각 23S rRNA 유전자의 A2142G/C 및 A2143G 돌연변이, *gyrA* 유전자 변이, 16S

rRNA 유전자 변이와 연관되어 있어 유전자 검사 결과와 표현형 내성 사이의 일치율이 높고 신뢰할 수 있는 내성 예측이 가능하다[22]. 실제로 국내 연구에서 real-time PCR의 *H. pylori* 검출 민감도는 97.1%로 신속 요소분해효소 검사(82.9%)에 비해 우수하였으며 클래리스로마이신 내성 돌연변이 탐지에서도 배양 기반 감수성 검사와 높은 일치율(84.6%)을 보였다[23].

그러나 분자 진단법에도 한계는 분명하다. 아목시실린과 메트로니다졸은 내성에 관여하는 유전자 변이가 다양하여 단일 검사 도구로 모든 내성 기전을 포괄하기 어려우며, 특히 메트로니다졸처럼 복수의 유전자가 복합적으로 관여하는 경우 분자 진단의 내성 예측력은 제한적이다. 프랑스에서 시행한 클래리스로마이신과 레보플록사신 두 가지 내성 유전자를 동시에 검사할 수 있는 HelicoDR® (Hain Lifescience, Nehren, Germany) 검사법을 활용한 1차 치료 다기관 무작위 대조 연구에서 경험적 삼제 요법 대비 유의하게 높은 제균율(intention-to-treat [ITT], 85.5% vs. 73.1%; $p = 0.003$)이 확인되었다[24]. 국내 레보플록사신 내성률이 40%에 육박하는 현 상황에서 두 항생제를 동시에 평가하는 다중 분자 진단법의 임상적 활용 가치는 더욱 커질 것으로 기대된다. 한편 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing)은 알려지지 않은 새로운 내성 변이까지 포괄적으로 탐지할 수 있다는 장점이 있으나 높은 비용과 분석 인프라 요구로 인해 아직 임상적 임상 적용에는 제한이 따른다[25].

결국 *H. pylori* 항생제 내성 진단에서 어느 한 가지 검사법이 모든 상황을 완벽히 해결해 주지는 않는다. 배양 기반 검사는 포괄적이지만 시간과 비용 면에서 부담이 크고, 분자 진단법은 신속하고 편리하지만 검출 가능한 내성 범위에 한계가 있다. 따라서 내성 진단 방법의 선택은 지역 내성 양상, 검사 접근성, 비용 효율성, 환자의 임상 상황을 종합적으로 고려하여 이루어져야 하며 단일 검사에 의존하기보다는 필요에 따라 여러 방법을 상호 보완적으로 활용하는 통합적 접근이 바람직하다.

맞춤형 치료 전략

감수성 기반 맞춤 치료

감수성 기반 맞춤 치료는 항생제 감수성 검사 결과를 바탕

으로 적절한 항생제를 선택하는 방법으로 검사 방법에 따라 배양 기반과 PCR 기반으로 나뉘며 각각의 임상적 의의와 한계가 다르다. 두 방법 모두에서 공통적으로 중요한 점은 맞춤 치료의 효과가 어떤 경험적 치료를 비교 대상으로 삼느냐에 따라 달라진다는 것이다.

배양 기반 맞춤 치료는 클래리스로마이신 기반 삼제 요법을 경험적 치료로 사용한 무작위 대조 연구에서 일관되게 우수한 제균율을 보였다[26-30]. 국내 연구에서도 항생제 감수성 검사 후 적절한 항생제를 선택한 맞춤 치료군이 경험적 삼제 요법 군에 비해 유의하게 높은 제균율(94.7% vs. 71.9%, $p = 0.002$)을 보였으며[31], 이탈리아와 중국의 연구에서도 동일한 방향의 결과가 보고되어 내성률이 높은 지역에서 배양 기반 맞춤 치료의 임상적 유용성은 충분히 입증되어 있다[32,33]. 그러나 비교 대상이 비스무트(Bismuth) 사제 요법이나 동시 요법, 플루오로퀴놀론 기반 요법처럼 내성을 어느 정도 극복할 수 있는 경험적 치료로 바뀌면 결과는 달라진다. 이러한 요법들을 경험적 치료로 사용한 무작위 대조 연구에서는 배양 기반 맞춤 치료가 유의한 우위를 보이지 못하였고[34-36], 16개의 무작위 대조 연구를 통합한 메타분석에서도 맞춤 치료와 비스무트 사제 요법 사이의 제균율 차이는 유의하지 않았다(risk ratio, 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.92-1.13; $p = 0.759$) [37]. 국내 연구에서도 배양 기반 맞춤 치료와 경험적 동시 요법 간에 제균율의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(84.2% vs. 83.3%, $p = 0.859$) [38]. 이러한 결과들은 배양 기반 맞춤 치료의 이점이 경험적 치료의 효과 수준에 따라 결정된다는 사실을 보여준다. 따라서 배양 기반 맞춤 치료는 경험적 치료의 성공률이 낮은 지역이나 반복적인 제균 실패로 항생제 선택지가 제한된 환자에서 그 가치가 가장 크다.

PCR 기반 맞춤 치료 역시 클래리스로마이신 기반 삼제 요법과 비교한 국내외 무작위 대조 연구들에서 일관되게 높은 제균율을 보였다. 국내 전국 다기관 무작위 대조 연구에서 DPO-PCR로 클래리스로마이신 내성을 확인한 후 시행한 맞춤 치료는 경험적 삼제 요법에 비해 유의하게 높은 제균율을 달성하였으며(81.9% vs. 65.7%, $p < 0.001$), 7일과 14일 치료 기간 차이가 없어 내성이 확인된 경우 단기 치료도 충분히 효과적임을 시사하였다[39]. 그러나 비스무트 사제 요법이나 동시

요법을 경험적 치료로 사용한 연구에서는 PCR 기반 맞춤 치료의 우월성이 입증되지 않았으며[40-44], 비용 효과 면에서도 표준 삼제 요법과 비교할 때는 비용 효과적이었으나 비스무트 사제 요법과 비교하면 제균율이 유사함에도 비용이 더 높아 비용 효과적이지 않은 것으로 보고된 바 있다[44,45]. 이는 PCR 기반 검사 자체의 한계라기보다는 비교 대상인 경험적 치료의 효과가 이미 충분히 높아 맞춤 치료의 추가적 이득이 상쇄되는 것으로 해석된다.

결국 배양 기반과 PCR 기반 맞춤 치료 모두에서 공통적으로 확인되는 것은 클래리스로마이신 내성 균주가 혼재된 상황에서도 충분히 효과적인 경험적 요법이 이미 적용되고 있다면 맞춤 치료의 우월성을 입증하기 어렵다는 점이다. 따라서 감수성 기반 맞춤 치료의 임상적 가치는 사용 가능한 경험적 치료의 수준과 지역 내성 현황을 함께 고려하여 판단하는 것이 바람직하다.

약물 노출력 기반 맞춤 치료

감수성 검사 접근이 어려운 현실에서 환자의 항생제 복용력을 활용하는 약물 노출력 기반 맞춤 치료는 별도의 비용과 시간 부담 없이 즉각 적용 가능한 실용적 전략이다. 마크로라이드 계열 항생제의 사용 이력은 클래리스로마이신 내성의 강한 예측 인자로 지역사회에서 다른 감염 치료 목적으로 마크로라이드를 복용한 경험이 있는 환자에서는 클래리스로마이신 내성 균주의 비율이 유의하게 높다[46]. 국내 연구에서 이전 클래리스로마이신 사용 경험은 삼제 요법 실패 위험을 4.4배 높였으며, 특히 2주 이상의 마크로라이드 복용력이 있는 환자에서 표준 삼제 요법의 제균 성공률이 유의하게 감소함이 확인되었다[47]. 스페인의 연구에서도 마크로라이드 복용력이 있는 환자에서 복용력이 없는 환자에 비해 삼제 요법의 제균율이 현저히 낮아(60.8% vs. 92.9%, $p < 0.0001$) 복용력 기반 치료 선택의 임상적 유효성을 뒷받침하였다[48]. 이러한 근거를 바탕으로 국내에서는 건강보험심사평가원 의약품안심서비스(Drug Utilization Review, DUR) 시스템을 통해 마크로라이드 노출력을 확인하고 노출력이 없는 경우 삼제 요법을, 있는 경우 비스무트 사제 요법을 적용하는 전향적 연구가 시행되었다. 그 결과 약물 노출력 기반 맞춤 치료군이 경험적 삼제 요

법군보다 유의하게 높은 제균율을 보여(modified ITT, 94.2% vs. 80.3%; $p = 0.018$) 이 전략이 항생제 감수성 검사에 준하는 제균 효과를 낼 수 있음을 확인할 수 있었다[46]. 이미 구축된 국민건강보험 처방 데이터를 활용한다는 점에서 임상 현장 적용성이 높고 감수성 검사 접근이 어려운 환경에서도 충분히 구현 가능한 것이 이 전략의 강점이다. 다만 마크로라이드 복용력이 없다고 해서 클래리스로마이신 감수성이 보장되는 것은 아니므로 감수성 검사를 완전히 대체하기보다는 검사가 어려운 상황에서 치료 선택을 보조하는 수단으로 활용하는 것이 적절하다.

경험적 치료의 강화: PCAB와 비스무트

맞춤 치료의 접근이 어려운 상황에서 경험적 치료의 효과를 높이기 위한 전략으로 칼륨 경쟁적 위산분비차단제(potassium-competitive acid blocker, PCAB)와 비스무트가 주목받고 있다. 두 약제는 서로 다른 기전으로 제균율을 향상시키며 항생제 내성이 높은 환경에서도 일정 수준의 제균 효과를 유지할 수 있다는 장점이 있다.

*H. pylori*는 pH 4-6의 환경에서 활발히 증식하므로 강력한 산 분비 억제제는 항생제의 항균 활성을 직접적으로 강화한다. 기존 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 주로 CYP2C19 효소에 의해 대사되기 때문에 신속대사자(extensive metabolizer)에서는 생체 이용률이 낮아져 충분한 위산 억제제가 이루어지지 않아 제균 성공률이 떨어질 수 있다[49]. PCAB는 이러한 CYP2C19 유전자 다형성의 영향을 거의 받지 않아 개인 간 약효 변동이 적고 PPI에 비해 더 강력하고 지속적인 산분비 억제 효과를 나타낸다. 실제로 CYP2C19 신속대사자 집단에서 PCAB 기반 요법의 제균율이 PPI 기반 요법보다 유의하게 높았다(92.9% vs. 75.0%, $p < 0.0001$) [50]. 보노프라잔 기반 삼제 요법은 미국과 유럽의 3상 임상 연구에서 클래리스로마이신 내성 균주에 대해서도 PPI 기반 요법보다 유의하게 높은 제균율을 보였다(65.8% vs. 31.9%, $p < 0.001$) [51]. 국내에서도 테고프라잔 기반 삼제 요법이 란소프라졸 기반 삼제 요법에 대해 비열등성을 입증하였고(modified ITT, 86.0% vs. 78.7%; $p = 0.0002$), 클래리스로마이신 내성 균주 대상

하위 분석에서도 테고프라잔 병용군의 제균율이 더 높은 경향이 관찰되었으나 통계적 유의성은 확립되지 않아 추가 연구가 필요하다(47.8% vs. 35.5%, $p = 0.3614$) [52].

비스무트는 직접적인 항균 효과와 항바이오피름 작용을 통해 *H. pylori* 에 직접 작용하며 표준 요법에 추가 시 제균율을 약 20-30% 향상시킨다[53]. 비스무트 제제를 1차 요법에 추가하여 사용한 경우 비함유 요법 대비 유의하게 높은 제균율을 보였다는 메타분석 결과도 이를 뒷받침한다(odds ratio, 1.90; 95% CI, 1.45-2.48; $p < 0.001$) [54]. 내성 균주별 비스무트 병용 효과를 분석한 메타분석에 따르면 클래리스로마이신 내성 균주(76.9% vs. 36.6%, $p = 0.009$), 메트로니다졸 내성 균주(86.8% vs. 60.9%, $p = 0.008$), 두 항생제 동시 내성 균주(76.9% vs. 18.2%, $p = 0.05$) 모두에서 비스무트 함유 요법이 비함유 요법 대비 유의하게 높은 제균율을 달성하였다[55]. 레보플록사신 내성 균주에 대해서도 14일 레보플록사신 삼제 요법에 비스무트를 추가하였을 때 제균율이 37.5%에서 70.6%로 유의하게 향상되어 비스무트 병용이 레보플록사신 내성의 영향 역시 상당 부분 극복할 수 있음이 확인되었다[53]. 클래리스로마이신 내성률이 31.9%, 레보플록사신 내성률이 40.9%에 달하는 국내 현실에서 비스무트 추가 제균 요법의 활용 확대는 충분한 근거를 가진다. 그러나 현재 국내에서는 비스무트 제제가 *H. pylori* 제균 치료에 급여로 인정되지 않아 접근성이 제한되어 있기 때문에 이의 해결이 시급한 과제이다.

결국 PCAB와 비스무트는 항생제 내성이 높은 환경에서 경험적 치료의 효과를 보완하는 중요한 수단이다. 감수성 검사를 통한 맞춤 치료가 이상적이지만 검사 접근이 어려운 임상 현장에서는 PCAB 기반의 강력한 산 분비 억제제와 비스무트 병용을 통해 내성의 영향을 최소화하는 전략이 현실적인 대안이 될 수 있다.

결론

H. pylori 항생제 내성은 전 세계적으로 급격히 증가하고 있으며, 국내에서도 주요 항생제에 대한 내성률이 기존 경험적 치료의 한계를 넘어서는 수준에 이르렀다. 내성의 기전은 23S rRNA, *gyrA*, *rdxA* 등 여러 유전자 돌연변이와 유출 펌프, 바이오피름, 코코이드 형성 등의 생리적 변이가 복합적으로 관여

하며, 이를 정확히 진단하는 것이 맞춤 치료의 출발점이다. 배양 및 유전자 기반의 항생제 감수성 검사가 가장 이상적인 도구이지만 비용과 접근성의 제약이 현실적 걸림돌로 작용하며, 약물 복용력 기반 전략은 이를 보완하는 실용적 대안으로서 임상 현장에서 활용 가치가 높다. 여기에 PCAB와 비스무트를 활용한 경험적 치료 강화는 내성 상황에서도 제균율을 유지하는 데 기여하며 지역 내성 양상을 반영한 가이드라인의 적용이 함께 이루어질 때 그 효과는 더욱 커질 것이다. 항생제 내성 평가의 일관성을 위한 ECOFF의 표준화와 지속적인 국가 내성 감시 체계의 구축은 이 모든 전략을 뒷받침하는 기반이다. 결국 *H. pylori* 치료의 미래는 내성 진단과 치료 전략을 통합한 정밀의학적 접근으로 발전할 것이며 지속적인 감시와 표준화, 환자 개개인에 맞춤 치료 전략이 핵심이 될 것이다.

중심 단어: 항생제 내성; 헬리코박터 파일로리; 정밀 의학; 항생제

CONFLICTS OF INTEREST

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

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Jin Hee Noh contributed to drafting and revision the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

- Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:553-564.
- Lee JH, Choi KD, Jung HY, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Korea: a multicenter, nationwide study conducted in 2015 and 2016. *Helicobacter* 2018;23:e12463.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
- Yang HJ, Kim JS, Ahn JY, et al. Korean Registry on the Current Management of *Helicobacter pylori* (K-Hp-Reg): interim analysis of adherence to the revised evidence-based guidelines for first-line treatment. *Gut Liver* 2025;19:364-375.
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318-327.
- Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:613-629.
- Schulz C, Liou JM, Alboraei M, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions. *Gut* 2025;74:1561-1570.
- Noh JH, Kim JM, Jung HY, et al. Establishing epidemiological cutoff values for *Helicobacter pylori* strains in Korea: a model-based analysis of antibiotic resistance patterns. *Gut Liver* 2026;20:47-58.
- Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: a prospective multicenter study. *Helicobacter* 2019;24:e12592.
- Elbaïomy RG, Luo X, Guo R, et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a genetic and physiological perspective. *Gut Pathog* 2025;17:35.
- Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:477-480.
- Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB. *Helicobacter* 2012;17:36-42.
- Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:525-533.
- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:232-260.
- Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2009;79:1-4.
- Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:563-575.
- Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993;111:483-490.
- Kao CY, Lee AY, Huang AH, et al. Heteroresistance of *Helicobacter pylori* from the same patient prior to antibiotic treatment. *Infect Genet Evol* 2014;23:196-202.
- Li H, Shen Y, Song X, et al. Need for standardization and harmonization of *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 2022;27:e12873.
- Kim YS, Kim N, Kim JM, et al. *Helicobacter pylori* genotyping findings from multiple cultured isolates and mucosal biopsy specimens: strain diversities of *Helicobacter pylori* isolates in individual hosts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:522-528.
- Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci* 2014;1:19.
- Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.
- Noh JH, Ahn JY, Choi J, et al. Real-time polymerase chain reaction for the detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance. *Gut Liver* 2023;17:375-381.
- Delchier JC, Bastuji-Garin S, Raymond J, et al. Efficacy of a tailored PCR-guided triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Med Mal Infect* 2020;50:492-499.
- Hulten KG, Genta RM, Kalfus IN, Zhou Y, Zhang H, Graham DY. Comparison of culture with antibiogram to next-generation sequencing using bacterial isolates and formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Gastroenterology* 2021;161:1433-1442.e2.
- Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1639-1643.
- Romano M, Iovene MR, Montella F, Vitale LM, De Simone T, Del Vecchio Blanco C. Pretreatment antimicrobial-susceptibility testing in the eradication of *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3317-3318.
- Romano M, Marmo R, Cuomo A, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273-278.
- Neri M, Milano A, Laterza F, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first-line *Helicobacter pylori* eradication treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:821-827.
- Martos M, Bujanda L, Salicio Y, et al. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1380-1384.
- Park CS, Lee SM, Park CH, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1595-1602.
- Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus Bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Helicobacter* 2016;21:91-99.
- Pan J, Shi Z, Lin D, et al. Is tailored therapy based on antibiotic susceptibility effective? A multicenter, open-label, randomized trial. *Front Med* 2020;14:43-50.
- Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006;11:237-242.
- 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.
- Li P, Jin J, Chen Y, Ma J, Du Q, Han Y. Susceptibility-guided vs. empirical 10-day quadruple treatment for *Helicobacter pylori*-infected patients: a prospective clinical trial of first-line therapy. *Front Microbiol* 2022;13:973975.

37. Gingold-Belfer R, Niv Y, Schmilovitz-Weiss H, Levi Z, Boltin D. Susceptibility-guided versus empirical treatment for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:2649-2658.
38. Lee JH, Min BH, Gong EJ, et al. Culture-based susceptibility-guided tailored versus empirical concomitant therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2024;12:941-950.
39. Kim JS, Kim BW, Kim JI, et al. Empirical therapy versus tailored therapy of *Helicobacter pylori* in Korea: results of the K-CREATE study. *Helicobacter* 2024;29:e13126.
40. Ong S, Kim SE, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates with concomitant and tailored therapy based on 23S rRNA point mutation: a multicenter randomized controlled trial. *Helicobacter* 2019;24:e12654.
41. Choi YI, Chung JW, Kim KO, et al. Tailored eradication strategy vs concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment in Korean patients. *World J Gastroenterol* 2021;27:5247-5258.
42. Cha B, Bang BW, Shin JB, et al. Bismuth containing quadruple therapy versus tailored therapy as first-line treatments for *Helicobacter pylori* infection in a high clarithromycin resistance area. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:1017-1022.
43. Kim SJ, Jee SR, Park MI, et al. A randomized controlled trial to compare *Helicobacter pylori* eradication rates between the empirical concomitant therapy and tailored therapy based on 23S rRNA point mutations. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30069.
44. Cho JH, Jin SY, Park S. Comparison of tailored *Helicobacter pylori* eradication versus modified Bismuth quadruple therapy in Korea: a randomized controlled trial. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022;20:923-929.
45. Chang YW, Shin GY, Kim JW, et al. Cost-effectiveness of empirical Bismuth-based quadruple therapy and tailored therapy after clarithromycin resistance tests for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci* 2022;67:1222-1230.
46. Noh JH, Choi KD, Na HK, et al. Effect of macrolide exposure on tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy and antibiotic resistance profiles: a prospective study using the drug utilization review system. *Helicobacter* 2024;29:e70003.
47. Lim SG, Park RW, Shin SJ, et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis* 2016;48:385-390.
48. Muñoz-Gómez P, Jordán-Castro JA, Abanades-Tercero M, Blanco-González JJ, Andrés Esteban EM, Valle-Muñoz J. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate *Helicobacter pylori* with clarithromycin-containing regimens. *Helicobacter* 2018;23:e12452.
49. Ghazvini K, Kamali H, Hosseiniinasab-nodoushan SA, Keikha M. The CYP2C19 polymorphisms effects on *H. pylori* cure rate in proton pump inhibitor-based therapeutic regimens: an updated meta-analysis. *Gene Rep* 2021;25:101340.
50. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-1446.
51. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-619.
52. Park JY, Hong SJ, Choi IJ, et al. Tegoprazan-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III multicenter randomized clinical trial. *Helicobacter* 2026;31:e70106.
53. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of Bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016;65:870-878.
54. 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.
55. Han Z, Li Y, Kong Q, et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2022;27:e12930.