

## *Helicobacter pylori* 연관 소화성궤양

한림대학교 의과대학 강동성심병원 소화기내과

서승인 · 김학양

### *Helicobacter pylori*-related Peptic Ulcer Disease

Seung In Seo and Hak Yang Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital,  
Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Although the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection has decreased, peptic ulcer disease (PUD) remains prevalent due to increased usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as aspirin. In recent years, the prevalence of *H. pylori* infection in PUD cases and the distribution of PUD have changed in Korea. The incidence of idiopathic *H. pylori*-negative ulcers has increased, and research is needed to determine the cause of these idiopathic ulcers. The eradication of *H. pylori* infection decreases PUD recurrence, and plays a crucial role in the treatment of PUD. The *H. pylori* test-and-treat strategy is beneficial for patients starting NSAIDs and long-term aspirin users with a history of bleeding ulcers. Although the *H. pylori* eradication rate is declining steadily due to antibiotic resistance, especially to clarithromycin, current guidelines still recommend standard triple therapy, including a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin, as a first-line therapy. Recently, various treatment regimens, including sequential or concomitant therapies, have been developed in an attempt to overcome the low eradication rate observed with standard triple therapy. The aim of this article is to review recent trends in *H. pylori*-related PUD, focusing on epidemiology and treatment strategies. (Korean J Med 2014;86:655-663)

**Keywords:** *Helicobacter pylori* peptic ulcer; Epidemiology; Treatment

## 서 론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 세계 인구의 50% 이상에서 감염을 보이는 가장 흔한 감염균으로 만성 위염과 위궤양, 십이지장궤양, 위암 및 변연부 B세포 림프종 등을 일으키는 것으로 알려져 있다[1]. *H. pylori* 제균 치료는 소화성궤양의

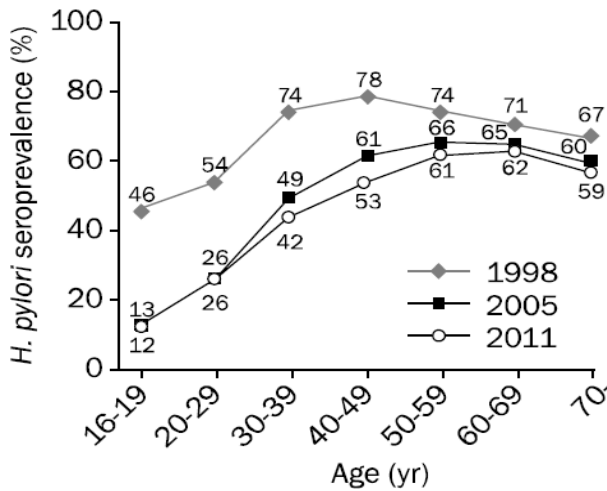
재발 방지와 출혈 등의 합병증 발생을 감소시키는 것으로 입증되어 있으며 이에 각국의 지침에서는 모든 소화성궤양 환자에서 *H. pylori*의 제균 치료를 권고하고 있다[2-7]. 국내에서는 대한 상부위장관-헬리코박터학회에서 1998년에 처음으로 진단 및 치료 가이드라인을 제정한 후 2009년에 두 번째 가이드라인, 2013년에는 세 번째 가이드라인이 발표되었다.

Correspondence to Hak Yang Kim, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea  
Tel: +82-2-2224-2113, Fax: +82-2-2224-2647, E-mail: bacter@hallym.or.kr

Copyright © 2014 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.



**Figure 1.** Trends of seroprevalence of *H. pylori* infection in asymptomatic subjects without a history of *H. pylori* eradication in 1998, 2005, and 2011 [11].

현재까지 전 세계적으로 표준 치료로 여겨지고 있는 것은 proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin과 clarithromycin을 기본으로 하는 삼제요법이다. 그러나 *H. pylori*에 대한 항생제 내성의 증가로 국내뿐만 아니라 전 세계적으로 제균율이 낮아지고 있으며 이로 인해 최근 *H. pylori*의 치료에 대한 연구가 활발히 이루어졌다. 본 고에서는 *H. pylori* 연관 소화성궤양에 관한 모든 분야를 다루기에는 제한이 있어 최근 발표된 가이드라인을 바탕으로 역학과 치료에 대하여 중점적으로 정리해 보고자 한다.

## 본 론

### *H. pylori* 연관 소화성궤양의 역학

*H. pylori* 감염은 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)와 함께 소화성궤양의 주요한 원인으로 알려져 있다. 소화성궤양의 유병률은 전 세계적으로 0.1-4.7%로 연간 발생률은 0.19-0.3% 정도로 보고된다[8]. 국외 대다수의 연구에서 소화성궤양의 발생률과 유병률의 감소를 보고하였는데 이는 *H. pylori* 연관 소화성궤양의 감소로 인한 결과로 추정된다[9].

*H. pylori* 감염의 빈도는 선진국일수록 낮고 개발도상국에서 높으며 성별, 연령, 지역적 분포 및 종족 간에 차이를 보인다. 최근 22개 국가에서 시행한 37개의 연구를 분석한 메타분석에 따르면 전 세계적으로 *H. pylori*의 감염률은 전반적인 사회경제적 요인과 위생 상태의 개선에 따라 감소하는 결과를

보였으며[10], 국내에서 역시 무증상 성인에서 *H. pylori*의 혈청학적 유병률은 1998년 66.9%에서 2005년 59.6%, 2011년 54.4%로 유의하게 감소하는 추세를 보였다(Fig. 1) [11].

*H. pylori*균은 십이지장궤양의 약 73-100%, 위궤양 환자의 약 65-100%에서 검출되며[12-14], 다수의 연구에서 십이지장궤양에서 *H. pylori* 감염의 유병률이 더 높은 것으로 알려져 있다[15,16]. 그러나 국내에서 시행한 다기관 전향적 연구에 의하면 1994년과 2004년을 비교하였을 때 10년 전에 비하여 위궤양에서의 *H. pylori* 감염의 유병률은 66.1%에서 73.1%로 증가하였으며, 십이지장궤양에서는 반대로 79.3%에서 68.1%로 감소하여 소화성궤양에서 *H. pylori* 감염의 분포에 변화가 있음을 보여주었다[17]. 또한 이 연구에서 1994년과 비교하여 2004년에 위궤양의 유병률이 44.3%에서 47.8%로 증가하고 십이지장궤양의 경우 44.9%에서 38.9%로 감소하는 결과를 보여주었는데 그 원인은 위궤양 환자에서 평균 연령이 높아 aspirin과 NSAIDs를 복용한 경우가 많았기 때문으로 설명하였다.

국내 17개 병원에서 시행한 역학 연구에 따르면 소화성궤양의 유병률은 1995년에 18%, 2005년에 20.2%로 증가하는 양상을 보여 서구에서의 보고와 달리 *H. pylori* 제균 치료의 발전에도 불구하고 여전히 높은 유병률을 나타냈다. 특히 위궤양의 비율이 9.6%에서 12%로 증가하고 이중에서도 NSAIDs와 같은 약물에 의한 위궤양은 17.6%에서 28%로 점차 증가하는 경향을 보여 인구의 고령화에 따라 소화성궤양의 원인이 변화하고 있음을 시사하였다[18]. 또한 *H. pylori*나 NSAIDs와 관련이 없는 소위 특발성 궤양(idiopathic ulcer)의 유병률이 전 세계적으로 4-40%로 증가하는 경향을 보였으며 국내 연구에서도 22% 정도로 높게 나타나 이에 대한 추가적인 연구가 필요한 상태이다[17,19].

소화성궤양으로 인한 출혈은 상부 위장관 출혈의 가장 흔한 원인으로 전체의 약 30-50%를 차지하고 있으며 소화성궤양 출혈에서 *H. pylori* 감염의 유병률은 72% 정도로 보고되고 있다[20]. 강력한 위산분비억제제와 내시경 지혈술의 발전, *H. pylori* 제균 치료로 소화성궤양 출혈의 발생률과 사망률의 감소가 예상되었으나 인구의 고령화와 aspirin, NSAIDs 사용의 증가로 인해 실제 소화성궤양 출혈의 빈도는 감소하지 않았으며[21], 여전히 5.8% 정도의 사망률을 나타낸다[22,23]. 출혈을 동반한 궤양에서 *H. pylori* 감염의 진단 정확도가 감소할 수 있고 진단의 위음성은 특발성 궤양의 비율 증가와

연관이 될 수 있다. 따라서 특발성 궤양으로 오진하지 않기 위해서는 출혈 궤양에서 적어도 두 가지 이상의 다른 검사법을 사용하여 *H. pylori* 감염을 정확히 진단하는 것이 중요하며 이를 토대로 한 소화성궤양의 원인에 대한 역학 연구가 필요하다고 생각된다.

#### *H. pylori*와 Aspirin, NSAIDs

실제 임상에서는 인구 고령화에 따라 퇴행성 질환과 심혈관계 질환의 유병률이 증가하면서 이들 질환군에서 *H. pylori* 감염은 높고 NSAIDs, aspirin의 사용이 동반되는 경우가 흔하다. NSAIDs는 다양한 기전을 통해 위장관 손상을 주게 되는데 NSAIDs 장기 사용자의 2-5%에서 소화성궤양의 합병증으로 입원 치료를 받으며[24], aspirin의 장기 복용은 매년 위장관 출혈의 위험성을 0.04% 정도 증가시키는 것으로 알려져 있다[25].

Aspirin이 소화성궤양 출혈의 위험인자인 것은 잘 알려져 있으며 특히 과거 소화성궤양 및 출혈의 병력, 고령, 신부전, 항응고제나 스테로이드제제를 함께 투여한 경우와 *H. pylori* 감염이 동반된 경우에 궤양 출혈 발생의 위험이 증가한다[26]. 이러한 위험인자들 중 교정 가능한 것이 *H. pylori* 감염을 확인하고 치료하는 것이기 때문에 이에 대한 많은 연구가 이루어졌다. Aspirin을 장기 복용하는 환자에서 *H. pylori*의 제균 치료와 PPI 장기 투여를 비교한 연구 결과 양 군에서 궤양 예방 효과에 있어 차이를 보이지 않았고[27], 최근 홍콩에서 시행된 10년간의 전향적 코호트 연구에 의하면 aspirin 사용자에서 *H. pylori*의 성공적인 제균 치료 시행 후 궤양 재출혈의 발생률이 낮으므로 제균 치료가 잘 되었다면 지속적인 PPI의 복용이 요구되지 않으며 단지 항응고제나 다른 종류의 NSAIDs를 병용할 경우 선택적으로 제균 치료 이후 PPI 사용이 필요할 수 있다고 제시하였다[26]. 따라서 Maastricht IV/Florence 가이드라인과 국내 가이드라인에서는 소화성궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 aspirin을 투여하는 경우 소화성궤양 재발 방지를 위하여 *H. pylori* 제균 치료를 시행하도록 권고하고 있으며 과거 소화성궤양 병력이나 다른 위험요인이 없는 경우에서 *H. pylori*의 제균 치료의 필요성에 대해서는 아직 권장되지 않는다[6,7].

*H. pylori*와 NSAIDs는 모두 소화성궤양의 독립적인 위험인자이며 두 인자가 동시에 작용 시 궤양 출혈에 상승작용을 하는 것으로 알려져 있다. 처음 NSAIDs를 투여 시 약물 투

여 전 *H. pylori*의 제균 치료는 소화성궤양과 그 합병증 발생을 줄이는 것으로 알려져 있어 권장되며 소화성궤양 병력이 있는 경우 필수적으로 권장된다[7]. 그러나 장기간 NSAIDs를 투여하는 환자에서 *H. pylori* 감염이 궤양 발생에 미치는 영향과 효용성에 대한 연구는 부족하며 제균 치료가 궤양 발생의 위험을 줄일 수 있다는 연구들과 영향이 없거나 오히려 궤양 치유를 지연시킨다는 여러 상반되는 연구 결과를 보인다[28-30]. 이 중 외국의 한 메타분석에 의하면 *H. pylori* 제균 치료보다는 PPI의 사용이 궤양을 방지하는 데 효과적이었다고 결론지어[30] 장기간 NSAIDs 사용자에서 제균 치료만으로는 소화성궤양 발생의 위험을 감소시키지 못함을 시사하였다.

#### *H. pylori* 연관 소화성궤양의 치료

*H. pylori* 제균 치료는 소화성궤양 치료의 근간이 되며 합병증이 없는 십이지장궤양에서 제균 치료 후 지속적인 PPI의 사용은 권장되지 않으며 합병증이 있는 십이지장궤양과 위궤양에서는 궤양이 치유될 때까지 제균 치료 후 지속적인 PPI의 사용이 필요하다고 알려져 있다[7]. 적합한 *H. pylori* 제균 치료법은 per protocol analysis (PP 분석)에서 90% 이상, intention-to-treat analysis (ITT 분석)에서 80% 이상의 제균율을 보여야 하는데 전 세계적으로 제균율이 감소함에 따라 최근의 가이드라인에서도 몇 가지 변화가 있었다.

#### 일차 치료

최근 수년간 전 세계적으로 clarithromycin을 포함하는 삼제요법의 제균율이 감소하고 있음에도 불구하고[31-34], 여전히 국내와 국외 가이드라인에 따르면 PPI 표준용량, amoxicillin 1.0 g, clarithromycin 500 mg을 1일 2회 1-2주간 투여하는 것을 표준 일차 치료로 권고하고 있다[6,7]. 제균율 감소에 영향을 미치는 인자로는 항생제 내성률 이외에도 복용 순응도, 기저 질환, 흡연, 항생제 사용 과거력 등이 있으며 일차 치료의 제균율을 향상시키기 위한 여러 가지 대안이 제시되었다. 먼저 치료 기간에 따른 삼제요법의 제균율을 분석한 결과에서 7일에서 14일로의 기간 연장이 의미 있는 제균율 상승을 보여주지 못했다는 국내 연구들이 있었으나[35, 36], 국외 4개의 메타 분석에 의하면 치료 기간의 연장이 약 5% 정도 제균율을 높일 수 있다고 결론지어 일차 치료 시 이를 고려해 볼 수 있겠다[7].

**Table 1. *Helicobacter pylori* treatment algorithm according to clarithromycin resistance**

	Regions with low prevalence of clarithromycin resistance	Regions with high prevalence of clarithromycin resistance
First line	PPI-clarithromycin-amoxicillin/metronidazole or Bismuth Quadruple	Bismuth Quadruple If not available: non-Bismuth Quadruple (either sequential or concomitant)
Second line	Bismuth Quadruple or PPI-levofloxacin/amoxicillin	PPI-levofloxacin/amoxicillin
Third line	Based on susceptibility testing only	

Treatment regimen should be selected according to areas of low and high clarithromycin resistance. Low prevalence of clarithromycin resistance if < 20%, high prevalence if > 20%. Adapted from Figure 1 of the article by Malfertheiner et al. Gut 2012;61:646-664 [7].

PPI의 종류에 따른 제균율에 대한 분석을 보면, *rabeprazole* 과 *esomeprazole*이 다른 PPI에 비하여 위산 분비 억제 능력이 강하다는 실험적 연구 결과들이 있었으나[37] 대다수의 메타 분석에서 PPI의 종류에 따라 제균율에 차이가 없었다[38,39]. 이에 상반되는 결과로 최근 국내 대구, 경북 지역의 13년 다 기관 연구에서는 *esomeprazole*과 *rabeprazole* 투여군에서 제균율이 높게 나타났으나 후향적 연구이고 누락된 자료가 많아 제한점이 있으며[40], 외국의 최근 메타분석에서도 *esomeprazole*, *rabeprazole* 투여군에서 약간의 향상된 제균율을 보였으나 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지는 못하였다[41].

국내에서 *clarithromycin*은 과거에는 내성이 거의 관찰되지 않았으나 최근 10년 동안 내성률이 점차 증가하여 제균율 저하의 주요 원인이 되고 있으며 국내 한 단일 기관 연구에 의하면 2003-2005년 16.7%에서 2007-2009년 38.5%로 급격한 내성률의 증가를 보고하였다[42]. 이에 2012년 Maastricht IV/Florence 가이드라인에서는 *clarithromycin* 내성률 20%을 기준으로 제균 치료 전략을 달리 하는 것으로 개정되었다(Table 1) [7]. 2013년 개정된 국내 가이드라인에서 역시 *clarithromycin* 내성이 의심되는 경우 *bismuth*를 기본으로 한 삼제요법(PPI 표준용량 1일 2회, *metronidazole* 500 mg 1일 3회, *bismuth* 120 mg 1일 4회, *tetracycline* 500 mg 1일 4회)을 일차 치료로 고려해 볼 수 있다고 권고하였다[6]. 최근 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 이용해서 *H. pylori*의 *clarithromycin* 내성을 조직 검사를 통해 비교적 간단하게 알아낼 수 있는 검사법이 상품화되어 일부 진료 현장에서 사용되고 있다[43]. 이 검사의 민감도와 특이도는 80-85% 정도로 최근 국내 한 연구에 의하면 제균 치료 전 *clarithromycin* 내성에 따라 맞춤형 치료(tailored therapy)를 하였을 경우 제균율이 PP 분석에서 91.2%로 표준 삼제요법 75.9%에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타내[44] 향후 맞춤형 치료가 표준 일차 치료의 새로

운 대안으로 고려될 수 있을 것으로 생각된다.

### 이차 치료

일차 치료로 삼제요법에 실패한 경우 이차 제균 치료로 *bismuth*를 기본으로 한 사제요법을 7일에서 14일간 투여함을 원칙으로 한다. 이러한 사제요법은 국내외 여러 진료지침에서 이차 치료법으로서의 효과를 인정받고 있는 전통적인 치료법으로, 최근 국내 무작위배정 연구에서 대체로 80% 이상의 제균율을 보고하였으며 치료 기간에 따른 제균율에 대해서는 엇갈린 보고를 하고 있어 향후 연구가 필요하다[45-47].

일차 치료로 *bismuth*를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우 이차 제균 치료는 일차 치료에 사용하지 않은 항생제 2개 이상을 포함하여 구성하는 것을 원칙으로 한다. 최근 활발한 연구가 진행되고 있는 순차치료(sequential therapy)와 동시치료(concomitant therapy)는 주로 일차 치료에 대한 연구이나 일차 치료로 *clarithromycin*과 *nitroimidazole*을 사용하여 제균에 실패할 경우 이차 치료 약제 선택에 어려움이 예상되므로 국내 가이드라인에서는 이차 치료로 이를 권고하고 있다.

순차치료는 PPI와 *amoxicillin*으로 5일간 치료하고, 이후 5일간 PPI와 *clarithromycin*, *nitroimidazole* (*metronidazole* 또는 *tinidazole*)을 사용하는 것으로 구성되어 있다. 순차치료의 이론적 근거는 초기 *amoxicillin*을 사용하는 이제요법으로 위 내의 *H. pylori* 수를 감소시켜 이후 투여하는 삼제요법의 효과를 높이고, *amoxicillin*이 세포벽을 약화시키고 *clarithromycin*의 유출채널(*efflux channel*)의 발달을 저해함으로써 *clarithromycin* 내성 발현을 줄인다는 이론이다[48,49]. 순차치료와 관련된 국내 여러 연구에서 순차치료가 ITT 분석에서 제균율 77.8-85.9%로 *clarithromycin* 포함 삼제요법의 제균율 62.2-75%에 비해 효과적이었다[50-55]. 그러나 국내에서는 *clarithromycin*

과 metronidazole에 동시내성을 보이는 비율이 상대적으로 높아 순차치료의 제균율이 외국에 비해 낮으므로[51,56,57] 기존의 표준 삼제요법을 대신하는 치료로는 아직까지 부족할 수 있을 것이라 판단되며 기간 및 용량의 변화 등 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

동시치료는 bismuth를 사용하지 않는 삼제요법으로 순차 치료에 사용되는 세 가지 항생제, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole 또는 tinidazole을 PPI와 함께 동시에 투여하는 방법이다. 2000년 이후 발표된 3개의 국외 메타 분석에서 동시치료의 제균율은 ITT 분석에서 90% 정도로 표준 삼제요법에 비해 우수한 결과를 보였으나[58-60] 최근 시행된 국내의 연구에서 동시치료의 제균율은 외국보다는 낮아 ITT 분석에서 80.7%로 표준 삼제요법의 제균율 72.6%에 비해 높았으나 통계적 차이는 없었다[61]. 동시치료는 환자의 순응도를 높여 순차치료에 비하여 제균율을 높일 것으로 예상되었으나 동시치료와 순차치료를 비교한 국내 연구 결과에서 제균율은 ITT 분석에서 각각 80.8%와 75.6% ( $p = 0.42$ )로 두 치료법 간에 통계적인 제균율 차이는 없었고[62], 최근 발표된 스페인의 다기관 전향적 연구에서도 ITT 분석에서 각각 87%와 81% ( $p = 0.15$ )로 동시치료에서 통계적인 제균율의 향상은 보여주지 못하였다[63].

#### 삼차 치료

두 번의 제균 치료에 실패하였을 경우 삼차 치료에 대해서는 아직 표준화된 치료법이 없는 실정이다. Maastricht IV/Florence 가이드라인에서는 항생제 감수성 결과를 토대로 약제 선택을 할 것을 권고하고 있으며 아시아-태평양 가이드라인에서는 CYP2C19 다형성을 고려하여 약제 선택을 하도록 권고하고 있으나[7,64] 실제 진료 현장에서 이를 이용하기가 쉽지 않다.

삼차 구제요법으로 사용 가능한 약물로 quinolone 계열을 고려해 볼 수 있는데 levofloxacin을 주로 일차 치료 또는 순차 치료에 clarithromycin을 대체하여 사용한 연구들이 있었고[65] 국내에서는 53.3-74% 정도로 외국에 비해 낮은 제균율을 보여주었으며[66] 이는 국내에서 quinolone계 항생제 사용 증가에 따른 내성을 증가 때문으로 생각된다. 새로운 quinolone인 sitafloxacin이 *H. pylori*의 quinolone 내성에 중요한 역할을 하는 *gyrA* 돌연변이에 대해 강력한 효과를 나타내어 가장 낮은 MIC (minimum inhibitory concentration)를 나타낸다는

실험 연구를 바탕으로[67] 최근에 발표된 일본의 연구에서는 표준 치료와 이차 치료에 실패한 경우에서 sitafloxacin을 토대로 한 삼제요법 치료 시 PP분석에서 90% 이상의 제균율을 나타내는 결과를 보여주어 이에 대한 연구가 더 필요하겠다[68].

이 외에 비정형결핵 치료에 사용되는 rifabutin을 삼차 치료에 사용해 볼 수 있으나 골수 억제 등의 부작용과 국내 소규모 후향적 연구에서 71.4% 정도의 낮은 제균율을 나타낸 점을 고려하였을 때[69], 여러 번의 제균 치료에 실패한 경우에 한하여 제한적으로 사용해 볼 수 있을 것이다.

#### 기타 치료

유산균제제의 사용이 *H. pylori* 제균 치료에 보조적으로 유용하게 사용될 수 있음이 여러 연구를 통해 입증되었다. 국내 연구에서 *Saccharomyces boulardii*를 일주일간 일차 치료와 함께 4주간 투약하였을 때 의미 있는 제균율의 향상을 보였으며[70] 국외 여러 메타분석에서도 *S. boulardii*, *Lactobacillus*가 제균율을 의미 있게 증가시키고 부작용, 특히 설사를 감소시키는 결과를 보여[71,72] 향후 유산균제제의 보조 치료 역시 일차 치료에서 고려해 볼 수 있겠다. 또한 simvastatin을 삼제요법에 추가로 투여하여 제균율의 향상을 보여준 연구 결과도 있었다[73].

이렇듯 제균율 감소를 극복하기 위한 많은 연구들이 이루어졌고 항생제 내성에 따른 제균 실패를 줄이기 위한 항생제 원칙에 대한 다음과 같은 제안도 있었는데, 1) 해당 지역에서 PP분석에서 90% 이상의 제균율을 보이지 않을 경우 PPI를 기본으로 하는 삼제요법을 사용하지 말 것, 2) clarithromycin, metronidazole 저용량이 효과가 없다면 고용량 500 mg을 사용할 것, 3) 7일 요법으로 효과가 없다면 14일로 기간을 연장할 것, 4) 과거 clarithromycin을 사용했거나 흔히 처방되는 지역에서는 clarithromycin 포함 삼제요법을 사용하지 말 것, 5) quinolone 계열의 약제를 이전에 사용한 적이 있는 경우 사용하지 말 것, 6) 일차 치료 실패 후 clarithromycin과 quinolone을 사용하지 말아야 한다는 것으로[74] 항생제 내성이 높은 국내 현실을 감안하여 고려해 볼 만한 권고로 생각된다.

#### 맺는 말

*H. pylori* 감염과 관련된 소화성궤양은 전반적으로 감소하

고 있으나 NSAIDs, aspirin 사용과 고령 인구의 증가로 전체 소화성궤양의 유병률은 여전히 높은 상태이다. *H. pylori* 감염률의 전반적인 감소와 함께 *H. pylori* 음성 특발성 궤양의 비율이 과거에 비해 증가하여 *H. pylori* 감염의 정확한 진단과 약물 복용력의 자세한 문진이 더욱 중요하게 되었으며 이를 바탕으로 하는 대규모 역학 연구가 필요한 실정이다.

*H. pylori* 제균 치료는 소화성궤양의 재발과 합병증 방지를 위해 필수적이다. *H. pylori* 제균 치료가 활발히 이루어지면서 항생제 내성의 증가로 지난 10년간 제균율은 전반적으로 감소하는 결과를 보여주었고 이에 따른 다양한 치료가 시도되었다. 여전히 표준 일차 치료에는 변함이 없으나 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 bismuth 기본 사제요법을 권고하며 순차치료, 동시치료를 일차 치료의 대안으로 한 연구 결과에서 제균율의 향상을 나타내어 이에 대한 연구가 지속되어야 하겠다. 국내의 clarithromycin 내성이 증가하는 현실을 감안하여 clarithromycin 내성을 확인하여 치료하는 맞춤형 치료에 대해서도 대규모 전향적 연구가 필요하다. 현재 대한 상부위장관·헬리코박터학회 주관으로 *H. pylori* 제균율에 대한 전국적인 다기관 연구가 시행되었으며 향후 이 결과를 바탕으로 하는 국내 가이드라인 개정이 필요하다고 생각한다.

**중심 단어:** 헬리코박터 파일로리; 소화성궤양; 역학; 치료

## REFERENCES

1. McColl KE. Clinical practice: helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
2. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2): CD003840.
3. Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1993;328:308-312.
4. Leodolter A, Kulig M, Brach H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1949-1958.
5. Miwa H, Sakaki N, Sugano K, et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful Helicobacter pylori eradication: a multicenter study of 4940 patients. Helicobacter 2004;9:9-16.
6. 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.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
8. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:938-946.
9. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. Gastrointest Endosc Clin N Am 2011;21:613-635.
10. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. Dig Dis Sci 2014 Feb 22 [Epub]. DOI:10.1007/s10620-014-3063-0.
11. 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.
12. Borody TJ, George LL, Brandl S, et al. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1991; 86:1154-1157.
13. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. Am J Gastroenterol 1999;94:1834-1840.
14. Jang MK, Kim HY, Cho BD, et al. Prospective Study for the prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer among Korean population. Korean J Med 1997;52:457-465.
15. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Suppl 2):59-69.
16. Tsuji H, Kohli Y, Fukumitsu S, et al. Helicobacter pylori-negative gastric and duodenal ulcers. J Gastroenterol 1999; 34:455-460.
17. Jang HJ, Choi MH, Shin WG, et al. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea? a prospective multi-center study. Dig Dis Sci 2008;53:1527-1531.
18. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:787-793.
19. Chow DK, Sung JJ. Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:176-177.

20. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D, et al. Has *Helicobacter pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? a meta-regression. *Am J Gastroenterol* 2011;106:398-405.
21. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:567-581.
22. Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013;381:2033-2043.
23. Kim KH, Kim HY, Choi JW, et al. The influence of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs on clinical outcome in patients with bleeding peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:373-380.
24. Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol* 2005;11: 3811-3816.
25. Ramsay LE, Sanmuganathan PS, Wallis EJ, Jackson PR. Aspirin for primary prevention: treatment policy should be based on all trial evidence, not subgroup analysis. *BMJ* 2000;321:1472.
26. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144:528-535.
27. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
28. De Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477-485.
29. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:799-805.
30. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418.
31. Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of *Helicobacter pylori* infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:368-375.
32. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:409-414.
33. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007;45:4006-4010.
34. Na HS, Hong SJ, Yoon HJ, et al. Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and reinfection rate after successful eradication. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:170-175.
35. 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.
36. 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.
37. Kawakami Y, Akahane T, Yamaguchi M, et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:458-461.
38. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1237-1245.
39. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:647-654.
40. Jung YS, Lee SH, Park CS, et al. Trends in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in Daegu and Gyeong-sangbuk-do, Korea: multicenter study over 13 years. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:82-89.
41. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414-425.
42. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:536-543.
43. Woo HY, Park DI, Park H, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 2009;14:22-28.
44. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *J Infect Dis* 2013;208:1123-1130.

45. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-294.
46. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38-45.
47. Yoon JH, Baik GH, Kim YS, et al. Comparison of the eradication rate between 1- and 2-week Bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut liver* 2012;6:434-439.
48. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:67-70.
49. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
50. Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012;18:2377-2382.
51. Chung JW, Jung YK, Kim YJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1675-1680.
52. Kwon JH, Lee DH, Song BJ, et al. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a retrospective study. *Helicobacter* 2010;15:148-153.
53. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:504-509.
54. Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:56-65.
55. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-1105.
56. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-563.
57. Zullo A, Perna F, Hassan C, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1429-1434.
58. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
59. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-1082.
60. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604-617.
61. Kim SY, Lee SW, Hyun JJ, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple "concomitant" therapy and 7-day standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:21-24.
62. Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18:180-186.
63. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244-249.
64. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
65. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter* 2013;18(Suppl 1):58-65.
66. Lee JH, Hong SP, Kwon CI, et al. The efficacy of levofloxacin based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:19-24.
67. Suzuki H, Nishizawa T, Muraoka H, Hibi T. Sitafloxacin and garenoxacin may overcome the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* with *gyrA* mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1720-1721.
68. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:487-493.
69. Jeong MH, Chung JW, Lee SJ, et al. Comparison of rifabutin- and levofloxacin-based third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:401-406.
70. Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15:206-213.
71. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during



- treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1069-1079.
72. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. J Clin Gastroenterol 2013;47:25-32.
73. Nseir W, Diab H, Mahamid M, et al. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the Helicobacter pylori eradication rate: a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:231-238.
74. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-1153.