대한내과학회지: 제 89 권 제 2 호 2015 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2015.89.2.149

헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료

충남대학교 의학전문대학원 충남대학교병원 내과

성 재 규

Diagnosis and Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection

Jae Kyu Sung

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Helicobacter pylori affects nearly half of the world's population and is a major pathogen associated with prevalent gastrointestinal disorders, including peptic ulcer and gastric cancer. Various diagnostic methods are available to detect infection, and the choice of method depends on factors such as their accessibility, advantages and disadvantages and cost. New treatment options for eradicating *H. pylori* have emerged as a result of the decreased efficacy of standard triple therapy due to increasing antibiotic resistance. This work reviews the main diagnostic methods used to identify *H. pylori* infection and to confirm the eradication of infection. We also provide a comprehensive overview of current and emerging strategies for the treatment of *H. pylori* infection. (Korean J Med 2015;89:149-156)

Keywords: *Helicobacter pylori*; Diagnosis; Therapeutics

서 론

헬리코박터 파일로리 감염은 전 세계적인 문제이며 소화성 궤양, 위암 등 여러 질환과의 관련성이 이미 증명되었고 현재 활발히 연구 중이다. 따라서 정확한 진단과 치료의 중요성이 강조되고 있다. 진단법으로는 내시경을 이용하여 조직을 얻어서 시행하는 침습적 방법과 내시경을 이용하지 않고 시행하는 비침습적 방법이 있다. 본고에서는 이러한 헬리코박터 감염의 진단법과 기존 치료법을 검토하고 새로운 치료법에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

진단법

비침습적 검사방법

요소호기검사(urea breath test)

헬리코박터 파일로리에 의해 생성된 요소분해효소가 요소를 암모니아와 이산화탄소(CO_2)로 분해하는 원리를 토대로 한 검사법으로서 구강을 통해 섭취된 탄소 동위원소가 포함된 요소가 위에 존재하는 헬리코박터 파일로리 요소분해효소에 의해 분해되어 생긴 이산화탄소가 혈액 내로 흡수되고

Correspondence to Jae Kyu Sung, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7186, Fax: +82-42-253-4553, E-mail: jksung69@cnuh.co.kr

Copyright © 2015 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.

이것이 다시 폐를 통해 배출되는 양의 비율을 질량분석기(isotipe-ratio mass spectrometry), 적외선 분광법(infrared spectrometer) 또는 레이저 분광법(laser assisted ratio analyser) 방식의 기기로 분석하는 방법이다. 요소호기검사는 간편하고 재현성이 높으며 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 나타내는 가장 널리 사용되는 비침습적 검사방법 중 하나이다. 헬리코박터 파일로리 감염의 처음 진단 및 제균치료 이후 제균결과 판정을 위해서 모두 사용 가능하며, 제균치료 이후 추적 내시경검사가 필요하지 않을 때 널리 사용되는 방법 중 하나이다. 항생제나 양성자 펌프 억제제를 사용 중이거나 이를 중단한 직후에 시행될 경우는 위음성을 나타낼 수 있다. 따라서 항생제나 양성자 펌프 억제제를 최소한 검사 시행 2주 전에 중단하도록 추천된다[1].

대변항원검사

대변항원검사는 혈액 채취에 따른 부담이 없으며, 호기의 조절이 어려운 영유아 연령에서도 소량의 대변 샘플만 채취하면 쉽게 검사를 시행할 수 있고 검사 전 금식이 필요 없다는 장점이 있으며 성인과 소아연령에서 모두 초감염 진단 및 제균 치료 후 추적관찰에 유용한 검사법이다. 다클론항체를 이용하는 검사법이 흔하게 사용되고 있으나 최근 단클론항체를 검사가 개발되어 사용되고 있으며, 다클론항체 검사법에 비해 정확한 것으로 알려져 있다[2]. 대변항원검사 또한 요소호기검사와 같이 양성자 펌프 억제제나 항생제 사용 후에 위음성을 나타낼 수 있으므로 검사하기 최소 2주 전 양성자 펌프 억제제나 항생제는 중단하여야 한다.

혈청검사

비침습적이면서 가격이 비교적 저렴하며 빠르고 쉽게 검사할 수 있는 장점이 있으며 위의 국소적 점막 변화, 항생제나 양성자 펌프 억제제와 같은 약제 복용 및 출혈성 궤양 등의 상태에서 다른 검사방법과 비교하였을 때 위음성을 나타낼 가능성이 적기 때문에 헬리코박터 파일로리 감염의 초진단에 있어서 유용한 검사방법일 수 있다. 하지만 과거에 치료받아 균이 없어진 경우에도 수개월 또는 수년 동안 위양성으로 나타날 수 있기 때문에 현재의 활동성 감염과 과거의 감염을 구분하기 어려울 수 있다. 제균치료 이후 항체가 사라지거나 역가가 의미 있게 감소하기까지 1년 이상의 기간이 소요될 수 있기 때문에 제균치료 이후 추적검사방법으로는 일반적으로 권고되지 않고 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 판단하는 선별검사로 이용되고 있다[1]. 혈청검사는 세균 응집반응(bacterial agglutination), 보체결합(complement fixation), 간접면역형광(indirect immunofluorescence test), 효소결합 면역흡착법(enzyme linked immune sorbent assay) 등이 있는데 이중 효소결합 면역흡착법을 이용한 방법이 가장 많이 사용되고 있다.

침습적 검사방법

급속요소분해효소검사(rapid urease test)

급속요소분해효소검사는 생검된 위조직을 요소 기질에 넣어 헬리코박터 파일로리가 분비하는 요소분해효소에 의해 만들어지는 암모니아에 의해 pH가 상승하는것을 색조 변화로 알아보는 검사이다. 검사의 민감도는 약 85-98%, 특이도는 89-100%로 보고되며, 민감도와 특이도가 모두 높고 내시경을 시행하여 헬리코박터 파일로리의 감염을 진단할 수 있는 간편하며 빠른 검사이다. 헬리코박터 파일로리 초진단 및 제균치료 이후 추적검사로 모두 권고되는 검사방법이나, 위축성 위염 및 장상피 화생과 같이 위점막에 헬리코박터 파일로리가 균일하게 분포하고 있지 않는 경우에는 위음성 가능성이 있기 때문에 가능하면 위축성 위염이나 장상피 화생이 없는 전정부와 체부에서 각각 1개 이상의 조직을 채취하여 검사하기를 권장한다[1]. 또한 요소호기검사와 대변항원검사와 마찬가지로 검사 직전 최소 2주 동안 항생제 또는 양성자 펌프 억제제를 중단하는 것이 진단의 정확도를 높일 수 있다[1].

조직검사

조직검사는 헬리코박터 파일로리 감염의 진단 외에도 위점막의 염증 정도, 위축성 위염이나 장상피 화생 등의 추가적 병리 정보를 얻을 수 있는 장점이 있다. 헬리코박터 파일로리 진단을 위하여 H&E 염색법 외에 Gram 염색법, Giemsa 염색법, Warthin-Starry silver 염색법, Peridic Acid-Schiff 염색법, Genta 염색법 등이 사용되는데 H&E 염색에 Giemsa 등의 특수 염색법을 병행하는 경우 특이도를 90-100%까지 높일 수 있어서 특수 염색법 병용을 권고하고 있다. 전정부에서 2표본 이상, 체부에서 2표본 이상의 조직을 채취하는 것이 바람직하나 조직검사 개수를 되도록 줄여야 하는 경우에는 가능한 한 위축성 위염 및 장상피 화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취할 것을 권장한다[1]. 체부에서 조직검사를 하는 것이 위축성 위염이나 장상피 화생이 흔한 전정부에 비해 진단율이 같거나 높은 경향을 나타낸다.

배양검사

배양검사는 특이도가 높은 검사지만 균이 자라는 군락의 관찰에 많은 시간이 소요되며, 배양 가능한 기술과 장비가 필요하고 균주의 채취, 운반, 보관 및 배양 기술에 따라 민감

도에 많은 차이를 나타내어서 우리나라에서는 헬리코박터 파일로리 감염의 일차 진단 목적으로는 권고하지 않는다. 하지만 항생제 감수성을 평가할 수 있어서 헬리코박터 파일로리 제균치료에 실패한 경우에는 균 배양을 통해 항생제 내성검사를 시행하여 이차 제균 요법 혹은 삼차 제균 요법을 시행할 수 있다[3,4].

중합효소 연쇄반응 검사(polymerase chain reaction [PCR] assay)

PCR 검사는 표적이 되는 DNA를 증폭시켜 검출의 민감도를 극대화시킬 수 있는 방법으로 헬리코박터 파일로리의 여러 유전자를 표적으로 하여 위조직에서의 균 존재를 확인하는 방법이다. 검체로는 위조직뿐 아니라 대변, 치석, 타액에서도 검사가 가능하다[5,6]. 10-100개의 균만 존재하여도 양성으로 검출될 수 있기 때문에 적은 양의 세균 존재를 확인하고자 할 때 유용할 수 있다. 그러나 PCR검사는 임상에서 헬리코박터 파일로리를 진단하기 위해 사용되기보다는 분자 역학(molecular epidemiology), DNA 유전자 지문법(fingerprinting)을 통한 균주의 동일성 또는 cagA, vacA, iceA 등의 독성인자의 진단, 23SrRNA, gyrA, pbp1A 등의 약제내성과 관련된 헬리코박터 파일로리 유전자변이 같은 영역에서 주로 이용되고 있다[7,8].

치료

적합한 헬리코박터 파일로리 제균 치료법의 조건으로 계획서순응분석(per protocol analysis)에서 90% 이상, 치료의도분석(intention-to-treat analysis)에서 80% 이상 치료 성공률이며 부작용이 5% 이하여야 한다고 알려져 있다[9]. 현재 일반적으로 사용되는 치료법은 표 1에 명시되어 있다.

삼제요법

양성자 펌프 억제제, amoxicillin, clarithromycin으로 구성된 삼제요법은 전 세계적으로 1차 표준요법으로 사용되어 왔다. 하지만 항생제 내성률의 증가와 함께 그 제균율이 감소하여 메타분석을 포함한 전 세계 연구결과를 종합해보면 18% 정도에서만이 치료의도분석에서 제균율 85%를 넘을 뿐, 60%에서는 치료의도분석에서 제균율이 80%에 미치지 못한다고 한다[10]. 최근 104개의 관련논문을 분석한 메타분석에 의하면 표준 삼제요법의 제균율은 치료의도분석에서 74.6% (95% confidence interval [CI], 72.1-77.2%) 계획서순응분석에 의하면 82.0% (95% CI, 80.8-83.2%)로서 1998년부터 2013년까지 16년 동안 유의하게 감소하였다[11]. 따라서 새로운 치료 전략이 필요한 실정이다. Clarithromycin의 내성 증가는 제균 치료 실패의 중요한 원인으로 알려져 있다. 전 세계적으로 미국, 유럽 아시아의 선진국에서 20% 이상의 높은 내성률을 나타내는 지역이 많고 특히 유럽 중 중유럽, 서유럽, 남유럽에서 clarithromycin 내성률이 20%을 넘는다고 한다[12]. 국내의 clarithromycin 내성률은 1987년 0%에서 1994년 2.8%, 2003년에는 13.8%로 급격히 증가하였다[7]. 다른 연구결과 역시 2003년부터 2005년까지 23.2%, 2006년부터 2008년까지 27.2%, 2009

Table 1. Recommended regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection

Treatment	Regimen
First line therapies	
Standard triple therapy	A PPI (standard dose, bid), amoxicillin (1 g, bid) and clarithromycin (500 mg, bid) for 7-14 days
Bismuth-containing quadruple therapy	A PPI (standard dose, bid), bismuth (standard dose, qid), tetracycline (500 mg, qid) and metronidazole (500 mg, tid) of 7-14 days
Sequential therapy	A 5-day dual therapy with a PPI (standard dose, bid) and amoxicillin (1 g, bid) followed by a 5-day triple therapy with a PPI (standard dose, bid), clarithromycin (500 mg, bid) and metronidazole (500 mg, bid)
Non-bismuth quadruple "concomitant therapy"	A PPI (standard dose, bid), clarithromycin (500 mg, bid), amoxicillin (1 g, bid) and metronidazole (500 mg, bid) for 10-14 days
Hybrid therapy	A 7-day dual therapy with a PPI (standard dose, bid) and amoxicillin (1 g, bid) followed by a 7-day quadruple therapy with a PPI (standard dose, bid), amoxicillin (1 g, bid), clarithromycin (500 mg, bid) and metronidazole (500 mg, bid)
Second-line/rescue therapies	
Levofloxacin-based triple therapy	A PPI (standard dose, bid), levofloxacin (500 mg, bid) and amoxicillin (1 g, bid) for 10 days
Rifabutin-based triple therapy	A PPI (standard dose, bid), rifabutin (150 mg, bid) and amoxicillin (1 g, bid) for 10-14 days

PPI, proton pump inhibitor.

년에서 2013년까지 37.3%로 급격한 상승을 나타내고 있다[13]. 결국 유럽의 Maastricht IV 권고안에서는 clarithromycin 내성이 15-20%를 넘을 경우에는 1차치료로서 삼제요법을 쓰지 말 것을 권하며[14] 2013년 개정된 우리나라의 임상진료지침에서도 clarithromycin 내성이 의심되는 경우는 일차 제균치료로서 삼제요법 대신 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 권유하고 있다[1]. 삼제요법의 제균율 감소에 대한 대책으로 제균기간을 연장하는 방법을 고려할 수 있다. 메타분석에 의하면 7일에 비해서 10일로 연장하면 4%, 14일로 연장하면 5-6%의 제균율 향상만이 있으며 우리나라의 무작위, 다기관 전향적 연구에서는 유의한 차이가 없어서 아시아-태평양 권고안에서는 14일로 연장하는 것은 제한적인 이득만이 있다고 명시하고 있다[15].

Bismuth 포함 사제요법

Bismuth를 포함하는 사제 요법은 현재까지 발표된 여러 국내외 진료지침에서 이차 치료법으로서의 효과를 인정받고 있는 전통적인 치료법이며 개정된 우리나라 임상지침에서는 clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차치료의 대안으로서 권유된다[1]. Metronidazole 내성은 사제요법의 제균에 영향을 미칠 수 있는 중요 요인인데 점차 증가하는 양상이다[16]. 하지만 2차치료로서 국내 사제요법의 제균율은 7일 투여 시 63-81%로, 현재까지 제균율의 감소 추세는 뚜렷하지 않다[17]. 치료 기간을 7일에서 14일로 연장할 경우, 제균율은 1주보다 2주가 유의하게 높다는 연구[18]와 차이가 없다[19]는 상반된 연구결과가 있어서 향후의 연구결과를 지켜봐야겠다.

한편 1차치료로서 표준 삼제요법과 bismuth 포함 4제 요법을 비교한 세 개의 메타분석에 의하면 bismuth 4제 요법 대 삼제요법의 제균율은 81% 대 78% (odd ratio, 0.83; [95% CI 0.61-1.14]) [20] 78.3% 대 77.0% (risk ratio 1.002; [95% CI 0.936-1.073]) [21] 및 77.6% 대 68.9% (risk difference 0.06; [95% CI-0.01/0.13]) [22]로서 유사한 효과를 나타내었지만 제균율이 80% 미만인 결과를 볼 때 효과는 크지 않을 것 같다.

순차요법(sequential therapy)

2000년대 이후 전 세계적인 항생제 내성으로 인하여 표준 삼제요법의 제균율이 점차 감소하는 실정에서 한 대안으로 제시된 것이 순차요법이다. 2000년 이탈리아 연구진에 의하여 소개되어서 제균율이 치료의도분석에서 98%에 이른다고 처음 보고된 이후, 이탈리아에서 시행된 2008년 이전의 3개의 메타분석 결과에 의하면 치료의도분석에서 순차요법의 제균율은 91.0-93.5%로서 표준 삼제요법의 75.7-79.2%에 비해서 유의하게 높았다[23-25]. 하지만 대부분 이탈리아에서 이루어진 연구라는 한계가 있었고 이를 극복하기 위하여 아시아 성인을 대상으로 한 연구를 포함한 메타분석을 하였는데 순차요법 제균율이 81.8%로서 삼제요법의 74.3%보다 높았지만 이전의 연구보다는 낮은 제균율을 나타내었다[26]. 또한 여섯 개의 무작위배정 전향적 연구를 기반으로 국내의 메타분석 결과에 의하면 순차요법의 제균율은 각각 치료의도분석과 계획서순응분석에서 79.4%, 86.4%인 반면 삼제요법은 68.2%, 78.9%로서 역시 순차요법이 표준 삼제요법보다 우수함을 재확인하였지만 우리나라에서의 순차요법의 제균율은 기대만큼 높지 않음을 알 수 있었다. 한편 많은 항생제 복용에 따른 부작용 빈도의 증가가 우려됐지만 대부분의 메타분석에 따르면 표준 삼제요법보다 유의하게 높지는 않았다[24-27].

순차요법은 전반부와 후반부에 투여되는 약제가 다르기 때문에 환자의 순응도가 저하될 수 있으며 제균 치료에 중요한 약제인 clarithromycin과 nitroimidazole을 동시에 일차 치료에 사용하고도 제균에 실패한 경우 이차 치료 약제선택에 어려움이 예상된다[1]. 따라서 최근 우리나라의 임상지침에서는 순차요법을 일차치료가 아닌, 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우 이차 제균 치료의 한 대안으로 제시하고 있다[1]. 유럽 Maastricht IV 권고안에서는 clarithromycin 내성률이 높은 지역(15-20% 이상)에서 순차요법은 1차치료로서 bismuth 포함 사제요법의 대안으로 권고되며, 아시아-태평양 권고안[15] 및 미국의 권고안[28]에서는 각각의 지역에서의 자료가 불충분하므로 채택하지 않은 상황이다.

동시요법(comcomitant therapy)

Bismuth 비포함 사제요법이라고도 불리는 동시요법은 순차치료에 사용되는 세 가지 항생제, 즉 amoxicillin, clarithromycin, 및 nitroimidazole (metronidazole 또는 tinidazole)을 양성자 펌프 억제제와 함께 동시에 투여하는 방법이다. 동시치료는 순차요법의 기존 삼제요법에 비하여 향상된 제균율이 순차적인 약물 투여 때문인지, 삼제요법에 포함되지 않은 nitroimidazole 같은 항생제의 추가적 사용 때문인지 불명확하다는 비판의 배경에서 등장했다[29]. 1998년 독일과 미국에서의 연구결과 90% 이상의 높은 제균율을 보고한 이래 2009년에 771명 9개의 연구를 포함한 메타분석에 의하면 치료의도분석상 평균 제균율 89.7%, 계획서순응분석상 92.9%였고, 포함된 5개 무작위 연구에서는 동시요법이 표준 삼제요법보다 우월하다고

보고하였다[30]. 5개의 연구, 1,723명을 포함한 후속 메타분석에서는 치료의도분석상 90%의 평균 제균율이었고[29] 같은 연구자들에 의하여 19개 연구 2,070명을 포함한 다음의 메타분석에서는 치료의도분석상 88%의 평균 제균율을 나타내었다[31]. 우리나라에서는 270명의 환자를 대상으로 5일간의 동시요법과 7일 삼제요법을 비교한 무작위배정 연구가 있었는데 각각의 제균율이 치료의도분석상 및 계획서순응 분석상 80.7% 대 72.6%, 91.4% 대 86.1%로서 동시요법이 더 높은 경향이었으나 유의한 차이는 아니었다[32].

한편 동시요법과 순차요법을 비교한 연구결과들이 있었다. 국내에서 164명의 환자를 대상으로 14일 순차요법과 14일 동시요법을 비교한 무작위 배정 연구에 따르면 각각의 제균율이 치료의도분석과 계획서순응분석 결과 75.6% 대 80.8% 및 76.8% 대 81.3%로서 유의한 차이가 없었는데 외국의 결과에 비해서는 낮은 결과였다[33]. 그 외 대만, 중국, 스페인에서의 연구결과 역시 동시 요법과 순차요법 간에 유의한 제균율의 차이는 없었다[34-36]. 동시요법의 부작용 면에서는 메타분석상 삼제요법과 유사하며 심각한 부작용은 없었다고 알려져 있다[30].

정리하면 우리나라에서의 동시요법 제균율은 삼제요법보다 우월하다는 국외 연구결과에 반해 유의한 차이가 없고[32], 순차요법과도 유사한 실정이다. 또한 항생제 내성 균주에서의 효능에 대한 자료가 아직 부족하고 순차요법과 마찬가지로 치료 실패 시 2차 제균 치료로 사용할 수 있는 약제 선택의 어려움이 있다는 문제가 있다. 하지만 순차요법보다 복용법이 단순하다는 장점이 있다.

혼합요법(hybrid therapy)

혼합요법은 순차요법과 동시요법을 접목시킨 방법으로서 2011년 처음 보고되었는데 치료의도분석상 94.9%, 계획서순응분석상 99.1%의 높은 제균율을 나타내었다[37]. 그 후 이탈리아와 스페인에서 14일 혼합요법과 14일 동시요법을 비교한 다기관 연구에서는 두 치료법 간에 제균율의 차이가 없었다(치료의도분석 90% 대 91.7%, $p = 0.35$; 계획서순응분석 92% 대 96.1% $p = 0.07$) [38]. 한편 우리나라의 연구에서는 14일 혼합요법과 14일 순차요법을 비교하였는데 제균율의 차이는 없었다(치료의도분석 81.1% 대 79.8%, $p = 0.821$; 계획서순응분석 85.9% 대 82% $p = 0.489$) [39]. 최근 이탈리아의 연구에 따르면 10일 순차요법, 14일 동시요법, 14일 혼합요법의 제균율은 유사하였다[40]. 부작용면에서 순차요법이나 동시요법과 비교하여 차이가 없다고 알려져 있다[38,39].

구제요법(salvage therapy)

헬리코박터 파일로리 감염에서 1, 2차 제균 치료에도 실패한 경우 현재까지 구제요법으로 잘 알려진 요법은 levofloxacin 삼제요법과 rifabutin 삼제요법이다. 이 두 가지 삼제요법은 표준 삼제요법에서 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)와 amoxicillin은 그대로 두고 clarithromycin을 각각의 약제로 대체한 것이다.

Levofloxacin 삼제요법

총 391명에 대한 4개의 무작위배정연구를 포함한 메타분석에 의하면 levofloxacin 삼제요법 10일 투여가 bismuth 포함 사제요법 7일 투여에 비해 우월하였다(평균 제균율 87% [95% CI, 82-92%] 대 68% [95% CI, 62-74%]). 부작용(상대위험도, 0.51 [95% CI: 0.34-0.75]) 및 부작용으로 인한 약제 중단율(상대위험도, 0.30; [95% CI: 0.10-0.89])도 bismuth 포함 사제요법보다 낮았다[41]. 다른 메타분석에서도 levofloxacin 삼제요법이 bismuth 포함 사제요법보다 제균율은 우월하면서(81% 대 70%; OR = 1.80; 95% CI 0.94-3.46) 부작용은 더 적다고(19% 대 44%; OR = 0.27; 95% CI 0.16-0.46) 알려져 있다[42].

같은 fluoroquinolone 계열의 항생제나 levofloxacin보다 이후에 개발된 moxifloxacin을 이용한 삼제요법의 메타분석에 의하면, moxifloxacin 삼제요법은 표준 삼제요법에 비해서 유의하게 제균율이 높았다(평균 제균율 84.1% 대 73.6%; 상대위험도, 1.13 [95% CI, 1.01-1.27; $p = 0.04$]). 한편 부작용은 유의한 차이가 없었다. 하지만 국내에서는 fluoroquinolone에 대한 헬리코박터 파일로리 균주의 내성률이 급격히 상승하여 30% 이상 되므로 fluoroquinolone 기반 삼제요법을 이차 치료 약제로 사용하기에는 제한이 있을 것 같다[4,7]. 실제로 우리나라에서 2차 제균율은 levofloxacin 삼제요법이 62.5-65.5% [43,44], moxifloxacin 삼제요법은 68.0-75.6% [45,46] 정도로 낮은 양상이었다.

Rifabutin 삼제요법

Rifabutin은 rifamycin 유도체로, 항결핵제인 rifampin (rifampicin)과 구조적으로 유사하며 rifampicin에 내성을 나타내는 결핵균과 mycobacterium avium-intracellarae 등과 같은 비정형결핵에 주로 사용되고 있다. 최근 메타분석에 의하면 평균 제균율은 치료의도분석상 73% (67-79%)였고 2차, 3차, 4/5차 제균율은 각각 79% (67-92%), 66% (55-77%) and 70% (60-79%)였다[47]. 한편 rifabutin 300 mg 삼제요법과 levofloxacin 삼제요법의 삼차 치료 효과를 비교한 국내의 연구에 따르면 제균율은 각각 71.4%와 57.1%로서 높지 않았다[48]. Rifabutin은

고가이고, 골수억제 부작용의 가능성이 있으며, rifabutin과 rifampicin이 동일한 기전으로 헬리코박터 파일로리를 억제하여 교차내성의 가능성이 있기 때문에, 이전에 항결핵치료 등으로 인해 rifampicin에 노출된 경우에는 제균 효과가 감소할 가능성이 있다[49]. 현재 유럽 Maastricht IV 권고안에서는 헬리코박터 파일로리 2차 요법으로 bismuth 포함 사제요법과 함께 levofloxacin 삼제요법을 추천하고 있으며, 3차 제균치료의 한 방법으로 rifabutin 삼제요법을 추천하고 있다[14]. 아시아-태평양 권고안 또한 이와 유사하게 구제요법으로 levofloxacin 삼제요법과 rifabutin 삼제요법을 언급하고 있다[15]. 우리나라의 임상 진료지침에서는 levofloxacin이나 목시플록사신(moxifloxacin) 같은 fluoroquinolone 기반의 삼제요법은 급격한 내성률 증가로 인해 2차 치료약제로의 사용이 제한적일 가능성이 높으며 rifabutin 삼제요법은 여러 번의 제균치료에 실패한 경우에 한해 사용해 볼 수 있다고 권유하고 있다[1].

생균제(probiotics)

생균제는 보조제로서 헬리코박터 제균 치료에 유용하게 사용될 수 있는데 제균율을 향상시키고 치료관련 부작용을 감소시켜서 환자의 순응도를 개선시킬 수 있다[50]. 다양한 단일 또는 복합 균주 성분의 생균제를 이용한 연구가 있었다. 메타분석에 의하면 saccharomyces boulardii 또는 lactobacillus spp가 삼제요법에 보조제로 투여되며 제균율 향상과 부작용(설사)을 감소시키는 효과가 있음이 증명되었다[51,52]. 향후 생균제의 역할에 대하여 좀 더 광범위한 연구결과를 지켜보아야 할 것 같다.

맞춤 치료

항생제 감수성 검사에 근거한 치료

Clarithromycin을 비롯한 항생제 내성의 증가에 따른 헬리코박터 파일로리 치료의 실패율이 증가함에 따라서 항생제 감수성 결과에 따른 맞춤 치료의 필요성이 대두되고 있다. 항생제 내성검사는 배양 및 최소억제농도(minimum inhibitory concentration)를 기반으로 한 검사와 핵산분석을 근간으로 하는 검사법이 있는데 배양을 근간으로 하는 검사는 여러 가지 항생제의 내성검사를 동시에 할 수 있는 장점이 있으나 높은 위 음성률(70-80%)과 검사에 관여하는 여러 환경 및 방법적 요소(필요한 조직 개수, 조직보관방법 및 배양방법) 등에 영향을 받기 쉬어서 임상에서 널리 사용되는 데 제한이 되고 있다. 그런데 최근 핵산 분석의 내성 검사법으로서 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 이용해서 clarithromycin 내성 여부를 위 점막조직으로 비교적 간단하게 알아낼 수 있는 검사법이 상품화되어 그 유용성이 기대된다[53]. 현재 항생제 감수성을 근거로 한 맞춤 치료의 결과는 우수하다고 알려져 있는데[54,55] 향후 제균 치료 향상에 많은 역할을 할 것으로 추정되며, 제균율, 방법개선 및 비용효과 등에 대한 더 많은 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

약제유전체학에 근거한 맞춤치료(pharmacogenomic-tailored therapy)

헬리코박터 파일로리 치료에 있어서 중요한 것은 항생제에 대한 세균 감수성 이외에 산 억제의 정도이다. 따라서 맞춤치료는 양성자 펌프 억제제의 대사를 최적화하는 데 목표를 두어야 한다. 양성자 펌프 억제제는 간에서 cytochrome P450 system 중에서 CYP2C19에 의하여 대사된다. CYP2C19은 유전자형의 다형성에 따라서 신속대사자(extensive metabolizer), 중간대사자(intermediate metabolizer), 그리고 대사저하자(poor metabolizer)로 분류할 수 있다. 대사저하자의 경우 양성자 펌프 억제제의 대사가 매우 천천히 일어나기 때문에 신속대사자에 비해 생체이용률이 20배 가량 높은 것으로 알려져 있다[56]. CYP2C19 유전자 다형성은 혈장 내 양성자 펌프 억제제의 농도를 변화시키고 위 내 산도의 영향을 미치게 되어 결국 제균율의 중요한 인자가 되는 것이다. 하지만 CYP2C19 다형성 검사는 현재의 국내 진료 현장에서 적용하기 어렵기 때문에 아시아-태평양 권고안에서는 양성자 펌프 억제제의 종류 조절과 용량을 증량하는 것이 현실적인 접근법이라고 제시하고 있다[15].

결 론

최근 전 세계적으로 항생제 내성 증가로 인하여 헬리코박터 파일로리 제균율 감소 추세에 있으며 이의 대안으로 새로운 치료법이 제시되고 있다. 이에 외국과는 다른 우리나라의 현실에 맞는 치료 전략과 치료법 개발이 필요하며 많은 연구와 노력이 요구되는 실정이다.

중심 단어: 헬리코박터 파일로리; 진단; 치료

REFERENCES

1. 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.
2. Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori in-

fection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:1921-1930.
3. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for Helicobacter pylori isolated from Korean patients. Int J Antimicrob Agents 2006; 28:6-13.
4. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in Helicobacter pylori strains from Korean patients. J Antimicrob Chemother 2005;56:965-967.
5. Gramley WA, Asghar A, Frierson HF Jr, Powell SM. Detection of Helicobacter pylori DNA in fecal samples from infected individuals. J Clin Microbiol 1999;37:2236-2240.
6. Song Q, Haller B, Schmid RM, Adler G, Bode G. Helicobacter pylori in dental plaque: a comparison of different PCR primer sets. Dig Dis Sci 1999;44:479-484.
7. 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.
8. Choi KD, Kim N, Lee DH, et al. Analysis of the 3' variable region of the cagA gene of Helicobacter pylori isolated in Koreans. Dig Dis Sci 2007;52:960-966.
9. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for Helicobacter pylori infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
10. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59: 1143-1153.
11. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, et al. Meta-analysis of first-line triple therapy for helicobacter pylori eradication in Korea: is it time to change? J Korean Med Sci 2014;29:704-713.
12. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review. J Gastrointestin Liver Dis 2010;19:409-414.
13. 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.
14. 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.
15. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1587-1600.
16. Lee JY, Kim N. Future trends of Helicobacter pylori eradication therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2014;63: 158-170.
17. Kim SY, Jung SW. Helicobacter pylori eradication therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;58:67-73.
18. 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.
19. 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.
20. Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1137-1143.
21. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J Gastroenterol 2010;105:65-73.
22. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. Digestion 2013;88:33-45.
23. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med 2008;148:923-931.
24. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. Am J Gastroenterol 2009;104:3069-3079; quiz 1080.
25. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2009;34:41-53.
26. Yoon H, Lee DH, Kim N, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in Asian adults? J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1801-1809.
27. Kim JS, Kim BW, Ham JH, et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori infection in Korea: Systematic review and meta-analysis. Gut Liver 2013;7:546-551.
28. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007;102: 1808-1825.
29. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobater pylori. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:604-617.
30. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “conco-

mitant therapy" versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2009;14:109-118.
31. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:23-34.
32. 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.
33. 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.
34. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8: 36-41.e1.
35. Huang YK, Wu MC, Wang SS, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line Helicobacter pylori eradication. J Dig Dis 2012;13:232-238.
36. 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.
37. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential Helicobacter pylori therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. Helicobacter 2011;16:139-145.
38. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Gastroenterology 2013; 145:121-128.e1.
39. Oh DH, Lee DH, Kang KK, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for Helicobacter pylori infection compared with sequential therapy. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29:1171-1176.
40. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for Helicobacter pylori eradication: a prospective randomized study. J Med Microbiol 2014;63(Pt 5):748-752.
41. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:488-496.
42. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:35-44.
43. 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.
44. Kang MS, Park DI, Yun JW, et al. Levofloxacin-azithromycin combined triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Korean J Gastroenterol 2006;47:30-36.
45. Yoon H, Kim N, Lee BH, et al. Moxifloxacin-containing triple therapy as second-line treatment for Helicobacter pylori infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate. Helicobacter 2009;14:77-85.
46. Kang KK, Lee DH, Oh DH, et al. Helicobacter pylori eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. World J Gastroenterol 2014;20:6932-6938.
47. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:209-221.
48. 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.
49. Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of Helicobacter pylori. Digestion 2009;79:1-4.
50. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2011. Helicobacter 2011;16 Suppl 1:53-58.
51. 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.
52. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2009; 14:97-107.
53. 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.
54. 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.
55. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible Helicobacter pylori and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. Helicobacter 2012;17:269-276.
56. Dickson EJ, Stuart RC. Genetics of response to proton pump inhibitor therapy: clinical implications. Am J Pharmacogenomics 2003;3:303-315.