Korean J Gastroenterol Vol. 72 No. 5, 237-244
https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.5.237
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

새로운 헬리코박터 제균 요법

박재용, 김재규
중앙대학교 의과대학 내과학교실

New *Helicobacter pylori* Eradication Therapies

Jae Yong Park and Jae Gyu Kim
Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

While the prevalence of *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection is decreasing in Korea, the incidence of gastric cancer remains high, emphasizing the importance of *H. pylori* eradication. A new treatment strategy is needed as the eradication rate with standard triple therapy, which is currently the standard first-line regimen for *H. pylori* infection, has decreased below the optimum level. The major cause of eradication failure is increased antibiotic resistance. Sequential, concurrent, and hybrid therapies that include clarithromycin produce higher eradication rates than conventional standard triple therapy. However, the effectiveness of these treatments is limited in regions where the resistance rate to various antibiotics is high. Bismuth quadruple therapy is another alternative therapy, but again the eradication rate is not sufficiently high. Tailored therapy based on individual characteristics, including antibiotic susceptibility, may be ideal, but there are several limitations for clinical application and further research is needed. New potassium-competitive acid blocker-based therapies could emerge as effective alternatives in the near future. A consensus is needed to establish a strategy for applying new eradication therapies in Korea. **(Korean J Gastroenterol 2018;72:237-244)**

Key Words: *Helicobacter pylori;* Therapeutics; Guideline; Korea

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori)* 감염의 치료는 소화성 궤양의 재발을 억제하고, 위 변연부 B세포 림프종의 관해를 유도하며, 조기 위암의 내시경 치료 후 재발률을 낮출 수 있는 것으로 알려져 있다.[1-3] 특히 위암의 발병률이 높은 우리나라에서는 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 1998년에 처음으로 *H. pylori*의 진단 및 치료에 관한 진료 지침을 공표한 뒤 2009년에 새로운 가이드라인을 발표하였고, 2013년에 개정판이 발표되었다.[4-6] 이웃 나라인 일본에서는 2013년부터 *H. pylori* 연관성 위염이라는 광범위한 질환군을 제균 치료 대상으로 지정하여 치료 범위를 비약적으로 확대하였으며 이후 모든 *H. pylori* 감염 환자에서 제균 치료를 권유하면서 관련 질환에 대한 예방적 측면으로서의 치료의 중요성을 더욱 강조하고 있다.[7] 최근에는 제균 치료를 통하여 무증상 *H. pylori* 감염 환자들에서도 위암 발생률을 낮출 수 있다는 증거들이 제시되고 있으며, 국내에서도 이를 확인하기 위한 전국적 무작위 대조군 연구가 진행 중이다.[8]

우리나라의 경우 이전에 비하여 위생 상태가 개선되고 사회 경제적 수준이 높아졌을 뿐 아니라, *H. pylori* 제균을 위하여 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 포함한 표준 3제 요법이 주로 사용되면서 40대 미만 인구의 *H. pylori* 감염률이 감소하는 양상이다.[9] 그러나 최근 점차 증가하는 국내의 항생제 내성에 따라 1차 제균 치료로 권고되던 기존의

Received October 1, 2018. **Revised** October 20, 2018. **Accepted** October 29, 2018.
This is an open access article 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.
Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김재규, 06973, 서울시 동작구 흑석로 102, 중앙대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Jae Gyu Kim, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea.
Tel: +82-2-6299-3147, Fax: +82-2-749-9150, E-mail: jgkimd@cau.ac.kr, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-4841-9404

Financial support: None. Conflict of Interest: None.

표준 3제 요법의 제균율이 80% 미만으로 낮아져 지속적으로 감소 추세를 보이고 있으며 국내 제균 등록 연구에 의하면 제균율이 73%로 급감하였다.[10,11] 이러한 제균율 감소는 전 세계적인 추세이기도 하다.[12] 따라서 변화된 사회적, 역학적 특성을 고려하였을 때 제균 치료의 적응증 및 치료법에 대한 재고가 필요한 상황이다.

실제 임상에서 성공적인 *H. pylori* 제균 치료를 위해서는 근거에 입각한 적절한 적응증의 설정뿐만 아니라 국내의 항생제 내성 현황이나 기존 치료법에 따른 제균율 등의 현실을 고려한 제균 전략의 수립 및 효과적인 제균 약제의 선택이 매우 중요하다. 본 논고에서는 변화하는 *H. pylori*의 역학적 특성 및 내성 증가 현황에 따라 최근 대안으로 제시되고 있는 다양한 제균 요법의 국내 적용 가능성과 나아갈 방향에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 제균 치료 적응증의 새로운 이슈

세계적으로, 각 지역에 따른 역학적 특성을 반영한 해당 지역 또는 국가별 가이드라인이 존재한다. 현재는 현성 소화성 궤양 또는 소화성 궤양의 병력, 위 말트 림프종, 조기 위암의 내시경 절제술 후의 경우가 여러 가이드라인에서 공통적으로 제균 치료를 권고하고 있는 적응증에 해당한다.[13-15] 2013년도에 개정된 국내 진료 지침에 따르면, 소화성 궤양의 병력, 위 말트 림프종, 조기 위암의 내시경 절제술 후 및 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 높은 근거수준과 권고 등급으로 제균 치료를 권하고 있다.[6] 이러한 내용과 함께 제균 치료에 따른 위암 발생률의 감소에 관련된 연구 결과들이 축적됨에 따라, 2018년 1월부터 제균 치료의 국내 보험 적응증 기준이 획기적으로 확대되었다.

최근 일본을 중심으로 *H. pylori* 제균 치료의 적용 대상을 모든 감염 환자로 확대하려는 변화가 일면서 이러한 내용이 일부 최신 유럽 가이드라인에도 반영되었다.[7,14] 일본의 이러한 움직임은 무증상 성인에서도 적극적인 제균 치료를 통하여 감염자의 위암 발생률을 낮추고 주변인들의 전염 기회를 줄여 장기적으로는 위암 유병률을 서구 선진국 수준으로 낮추기 위한 계획의 일환으로 생각된다. 이웃 나라인 일본의 제균 전략 변화 및 최근 우리나라의 보험기준 확대 등의 환경 변화 속에서 제균 치료 적응증에 대한 심도 있는 논의가 필요하다. 검사 및 치료 대상 범위를 결정함에 있어 제균 치료를 통하여 얻게 되는 장단기 효과, 예상되는 대상 환자수, 치료를 통하여 얻게 되는 이득과 항생제 내성, 부작용 등의 문제점 등을 종합적으로 고려하여 무증상 환자에서의 치료 여부가 결정되어야 할 것이다. 또한 현재 우리나라의 제균 치료 성적 및 항생제 내성률 등에 대한 종합적이고 실제 상황을 반영할 수 있는 연구들이 필요하다.

2. 새로운 제균 요법

1) 순차 치료

순차 치료법은 PPI와 아목시실린을 5-7일간 투여 후 PPI, 클라리스로마이신, 메트로니다졸을 5-7일간 투여하는 방식이다. 2000년 Zullo 등[16]이 처음 소개하였는데, 10일간의 순차 치료로 치료의향분석(intent to treat, ITT) 기준 98%의 높은 제균율을 보고하였다. 이들은 PPI와 아목시실린의 2제 요법으로 14일간 투약 후 제균에 실패한 환자에서 7일간 표준 3제 요법으로 치료를 하면 더 높은 제균율을 얻을 수 있다는 것에 착안하여 순차 치료법을 개발하게 되었다.[17] 아목시실린과 PPI를 투여하는 2제 요법은 7일 이내의 투여로 약 50%에 이르는 제균율을 기대할 수 있고, 3제 요법은 위점막에서 세균의 밀도가 낮을수록 제균율이 높다는 것을 고려하여, 치료 기간을 최소화하기 위하여 2제 요법을 먼저 투여한 후, 이어서 3제 요법을 투약하는 방법을 고안한 것이다.[18] 먼저 수일간 아목시실린을 투여해 *H. pylori* 균주의 세포벽을 약화시켜 클라리스로마이신이 균주 안으로 침투하기 쉽게 만들고, 균주의 세포벽이 손상되어 항생제를 밖으로 내보내는 채널이 형성되지 않아 내성이 발생하더라도 항생제의 효과가 상당 부분 유지되어 제균 효과를 높이는 것으로 생각하고 있다.[19]

2005년 이후 발표된 국내에서 행해진 제균 치료 관련 무작위 배정 연구들에 기반한 메타분석에 따르면 10일 이상의 순차 치료에 의한 제균 효과는 ITT 기준 76.3% 정도였으며, 2011년 이후 무작위 배정 연구들에서 70-85.9% 정도의 ITT 기준 제균율을 보여주어 표준 3제 요법과 비교하였을 때 대체로 우월한 성적을 나타내었다.[20-23] 다만 이는 이상적인 1차 제균 요법의 조건이 ITT 기준 제균율 80%임을 고려하였을 때 다소 낮은 수치로, 우리나라의 항생제 내성률의 영향을 감안해야 할 것으로 생각된다.[24] 클라리스로마이신에 대한 내성이 표준 3제 요법이나 순차 치료의 효과를 떨어뜨리는 것이 알려져 있고, 메트로니다졸에도 동시 내성을 나타낼 경우 효과가 크게 감소하므로, *H. pylori*의 클라리스로마이신 내성률이 높은 우리나라에서는 그 효과가 제한적일 수 있다는 것을 시사한다.[25,26] 순차 치료법의 투약 기간에 대해서는 아직 기간의 연장이 제균율에 크게 영향을 준다는 보고가 없어 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

한편, 2015년에 국내에서 발표된 2개의 무작위 배정 연구에 따르면 클라리스로마이신 대신 목시플록사신을 포함한 2주간의 순차 치료 결과 ITT 기준 91.4% 정도의 높은 제균율이 확인되었으며, 각각 2주간의 변형 순차 치료와 순차 치료에

비하여 유의하게 높은 결과였다.[27,28] 최근 국내 제균 치료 요법들의 효과를 비교한 국내 네트워크 메타분석 결과에 비추어 보았을 때 이것이 순차 치료법이나 동시 치료법 등의 효과를 넘어서 가장 높은 제균율을 보인 약제 조합이었다.[20] 다만, 관련 연구 수가 적으며 표준 치료와의 직접 비교 연구는 없어 그 해석에 있어 신중을 기해야 할 것이다. 그럼에도 불구하고, 클라리스로마이신 내성률이 높은 우리나라에서 순차 치료의 클라리스로마이신을 목시플록사신으로 대체하여 높은 제균율을 얻을 수 있었다는 것에 시사점이 있다 하겠다.

순차 치료의 특징 중 하나로, 전반부와 후반부 복용 약제가 다르다는 점을 들 수 있는데 이 때문에 환자가 약제 복용 시 다소 혼동을 겪을 수 있어 이것이 환자의 복약 순응도에 영향을 줄 수 있다는 점도 실제 임상에서 적용시 고려해야 할 사항으로 생각된다. 다만, 국내 연구들에서 10일간의 순차 치료의 순응도는 양호하였으며, 1주일간의 표준 3제 요법과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다.[20]

2) 동시 치료

동시 치료는 PPI, 아목시실린, 클라리스로마이신과 메트로니다졸의 4가지 약제를 동시에 투약하는 방법이다. 우리나라에서 2010년 이후에 발표된 무작위 배정 연구 결과들을 종합해 보면 ITT 기준 제균율이 1주 미만 투약에서 79.4-80.7%, 10일 이상 투약군의 경우 75.6-80.8%를 나타내었으며 기존의 표준 3제 요법에 비하여 같거나 더 뛰어난 제균 효과를 보여주었다.[29-32] 2005년 이후의 국내 34개 무작위 배정 연구들을 기반으로 한 최근의 메타분석에서도 제균 효과는 ITT 기준 78.3-80.0%로, 표준 3제 1주 투약의 71.1%에 비하여 개선된 제균율을 나타내었으며 실질적으로 목시플록사신을 포함한 14일간의 순차 치료 요법을 제외하면 가장 높은 제균율을 보인 치료법이다.[20]

치료 기간을 늘리는 것이 유의하게 제균율을 높인다는 증거는 현재로서는 부족하며, 이상적인 치료 기간에 대해서는 아직 명확하게 제시된 기준이 없다.[33] 또한 동시 치료법은 순차 치료에 비하여 투약 방법이 복잡하지 않다는 장점이 있으나, 부작용 발생 빈도가 높다는 보고도 일부 있다.[30,34] 다만, 여러 연구들에서 두 군 간의 *H. pylori* 제균율, 순응도에 있어서 실제 통계적으로는 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.[29,35]

2010년 이후 국내에서 동시 치료와 순차 치료의 제균율을 비교한 5개의 무작위 배정 연구들에서는, 한 연구를 제외하고는 동시 치료와 순차 치료의 제균율의 차이가 없다고 보고하였다.[29,31,32,36,37] 또한 이 두 치료법을 비교한 국내 연구들을 대상으로 2018년에 발표된 메타분석에서는 포함된 4개의 무작위 배정 연구들을 대상으로 도출한 제균율이 ITT 기준으로 82.53% vs. 77.54% (p=0.031)로 동시 치료군에서 우월한 것으로 나타났으나, 2017년에 발표된 국내 네트워크 메타분석에서는 이 두 치료법 간에 제균율의 유의한 차이는 없었다.[20,38] 다만 이 연구들에서는 항생제 내성 패턴을 고려하지 않았으며, 국외의 메타분석들에서도 두 치료법 간의 유의한 제균율의 차이는 없었다고 보고하고 있어 경험적 1차 요법으로서 두 치료법 간의 우월성에 대해서는 현재로서 명확한 결론을 내리기는 어려울 것으로 보인다.[39,40]

Maastricht V/Florence 진료 지침에서는 클라리스로마이신 내성률이 15% 이상으로 높은 지역에서는 비스무스 4제 요법이나 동시 치료법을 선택할 것을 추천하고 있다. 클라리스로마이신 내성이 높은 지역에서 단기간의 표준 3제 요법은 그 효과가 크게 떨어지며, 동시 치료가 순차 치료에 비하여 우세를 보인다는 국외의 보고들이 많은데, 이와 유사하게 최근 동시 치료와 순차 치료의 제균율을 비교한 국내 무작위 배정 연구에서도 클라리스로마이신 내성 균주만을 대상으로 분석하였을 때 동시 치료의 제균율이 93.3% vs. 53.9% (p=0.029)로 유의하게 높았다.[37,41] 단, 클라리스로마이신과 메트로니다졸에 동시 내성을 가진 균주에 대해서는 순차 치료에 비해서는 제균율이 높으나 동시 치료 역시 또한 그 효과가 다소 떨어지는 것으로 알려져 있어, 우리나라에서의 지역별, 개인별 항생제 내성에 대한 고려가 필요하다.[25,42]

3) 비스무스 4제 요법

이 치료법은 PPI, 비스무스, 테트라사이클린, 메트로니다졸의 4제를 조합하여 7-14일간 투약하는 방법으로서, 현재 여러 국내외 진료 지침에서 1차 또는 2차 치료법으로서 널리 권고되고 있다.[6,13-15] 클라리스로마이신 내성에 영향을 받지 않는다는 장점이 있어 우리나라의 개정된 임상 진료 지침에서도 클라리스로마이신 내성이 의심되는 경우 1차 치료의 대안으로 추천되고 있으며, 1차로 클라리스로마이신 기반 3제 요법을 투약하여 제균에 실패한 경우 2차로 선택할 수 있는 치료법으로 제시하고 있다.[6]

1차 치료로 비스무스 4제 요법을 타 제균 치료와 비교한 국내 무작위 배정 연구 자료는 많지 않은데, 2005년 국내에서 1차 요법으로서의 7일간의 비스무스 4제 요법과 동일 기간의 표준 3제 요법의 효과를 비교한 무작위 배정 연구 결과 ITT 기준 71.6% vs. 78.6% (p=0.424)로 제균율에 차이가 없음을 보여주었던 바 있다.[42] 단, 2000년대 초반에 이루어졌던 1개의 연구 결과이며 당시 항생제 내성 현황은 현재와 차이가 있고, 이후로 표준 3제 요법의 제균율이 꾸준히 감소하였기에 현 시점에서 이 결과를 그대로 받아들이기에는 무리가 있다.

치료 기간을 7일에서 14일로 연장할 경우 제균율이 향상되는지에 대해서는 서로 상반된 연구 결과들이 존재하여 확실한

결론을 내리기는 어려우나, Maastricht V/Florence 진료 지침에서는 최소 10일 이상 투여하는 것을 권장하고 있다.[14,43-46] 이는 비스무스 4제 요법에 포함된 항생제인 테트라사이클린과 메트로니다졸 중 테트라사이클린에 대한 내성률이 전 세계적으로 낮아, 상대적으로 메트로니다졸의 내성이 제균 성공에 큰 영향을 미치게 되는 것과 관련이 있다.[47,48] 메트로니다졸은 투여 횟수, 양, 기간을 늘림으로써 내성을 극복할 수 있다는 것이 알려져 있어 메트로니다졸 내성이 흔한 지역에서는 최소 10일 이상, 되도록 2주 투약을 권고하고 있다.[43] 국내에서 시행된 무작위 배정 연구들에서는 비스무스 4제 요법 치료시 표준 3제 요법과 비슷한 부작용 발현율을 보고하고 있다.[42,46]

4) 변형 순차 치료

변형 순차 치료는 순차 치료와 동시 치료를 혼합한 형태의 치료법이라고 볼 수 있다. PPI와 아목시실린을 14일간 투약하는 것이 기본으로, 후반부의 7일간 클라리스로마이신과 메트로니다졸을 추가 투약하는 것이다. 대만에서 2011년 다기관 연구 결과를 발표하면서 처음 소개되었을 당시 ITT 기준 97.4% (95% CI, 94.5-100.3%)의 제균율을 보고하였는데, 이는 동 기관에서 확인된 14일간의 순차 치료의 제균율에 비하여 5% 정도 높은 값이었다.[49,50]

여러 제균 치료법 간의 효과를 비교한 2017년 국내 네트워크 메타분석에서는 10일 이상의 변형 순차 치료의 경우 ITT 기준 제균율이 79.4% (95% CI, 75.5-82.8%)였고, 7-14일간의 표준 3제 요법에 비하여 더 높은 것으로 확인되었다.[20] 또한 최근 국내 무작위 대조 연구에 따르면 14일간으로 치료 기간을 동일하게 하였을 때 ITT 기준 제균율에 순차 요법과 차이가 없었으며(81.1% vs. 79.8%, p=0.821), 역시 10일로 치료 기간을 통일하여 동시 치료와 비교한 무작위 배정 연구에서도 78.8% vs. 78.6%로 유의한 차이가 없었다.[51,52] 변형 순차 치료법의 부작용은 동시 치료나 순차 치료와 비슷한 수준으로, 내약성과 순응도는 양호한 편이다.[51,52]

3. 기타 치료법들

1) PAM-B (PPI, amoxicillin, metronidazole and bismuth) 치료법

기존 비스무스 포함 4제 요법에서 테트라사이클린을 아목시실린으로 대체한 변형된 형태의 치료법인 PAM-B에 대한 소수의 연구들이 있다. 2000년경에 PPI, 아목시실린, 티니다졸과 비스무스를 1주일간 투약하여 제균율을 확인한 소규모 연구에서 ITT 기준 84.1%의 제균율을 보고하였던 적이 있으나 이후 후속 연구가 거의 없었다.[53] 그러던 중 최근 중국에서 이 치료법을 이용한 무작위 배정 연구들의 결과가 발표되었는데, 2015년 발표된 연구에서는 ITT 기준 88.9%의 높은 제균율을 기록하였고, 2016년에 이 치료법과 기존 비스무스 4제 요법의 제균율을 비교한 연구에서는 ITT 기준 88.5% vs. 87.2%의 제균율을 기록하여 PAM-B 치료의 비열등성 (p<0.025)을 보여주었다. 이 약제들을 14일간 투약하였을 때 메트로니다졸 저항성 균주들을 대상으로 94.1%의 높은 제균율을 보였으며, 클라리스로마이신과 메트로니다졸 동시 저항성 균주들을 대상으로도 90% 이상의 효과를 보였다.[54,55] 국내에서도 2018년도에 PAM-B 치료법의 효과를 연구한 무작위 배정 연구의 결과가 발표되었는데, 14일간의 PAM-B 치료와 10일간의 동시 치료를 비교하였을 때 ITT 기준 제균율 88.1% vs. 83.0% (p=0.299)로 유의한 차이는 없었으며, 부작용 발생 비율 역시 비슷한 것으로 나타났다.[56]

2) 칼륨 경쟁적 위산 분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, PCAB) 기반 제균 치료

새로운 위산 분비 억제제인 PCAB은 PPI와 비교하여 효과 발현 시간이 더 빠르며, 더 강력하고 지속적인 위산 억제 효과를 나타내는 약제로서 위산에 의한 활성화가 필요하지 않아 식사와 무관하게 복용이 가능한 장점이 있다.[57-59] *H. pylori* 제균 치료에서 중요한 요소 중 하나가 바로 항생제가 적절히 작용할 수 있도록 일정 수준 이상의 위 내 pH를 유지하는 것이다.[60] PPI의 위산 억제 시간이 짧고 cytochrome P450 2C19의 유전자 다형성에 따라 효과에 차이가 나는 등의 한계점이 있는 것에 주목하여, PPI를 PCAB으로 대체한 새로운 제균 치료법이 최근 주목받고 있다.[58] 일본에서 현재 vonoprazan이 허가를 받아 시판되고 있는데, 이에 따라 일본에서는 최근 PCAB을 이용한 제균 치료에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 일본에서 기존 표준 3제 요법에서 PPI를 vonoprazan으로 대체하여 650명을 대상으로 양 군 사이의 제균율을 서로 비교한 2016년의 무작위 배정 연구 결과를 살펴보면, 92.6% vs. 75.9% (p<0.0001)로 PCAB군의 비열등성이 확인되었던 바 있으며, 약제 연관 이상반응 또한 양 군 간에 차이를 보이지 않았다.[61] 이후 PCAB 기반 치료의 우월성을 증명하고자 이루어진 후속 연구에서 PCAB 기반 3제 요법과 PPI 기반 표준 3제 요법군을 비교한 결과, 95.8% vs. 69.6% (p<0.0001)로 PCAB군의 제균율이 유의하게 높음을 보고하였던 바 있다.[62] 특히 클라리스로마이신 내성 여부에 따른 제균 효과 결과를 비교하였을 때 제균율의 차이가 뚜렷하게 두드러졌는데, 클라리스로마이신 내성 균주에 감염된 경우 PCAB군에서 PPI군에 비하여 82.0% vs. 40.0% (p<0.0001)로 월등한 제균율을 보여주었다. 반면, 클라리스로마이신에 감수성이 있는 균주에 감염된 환자들의 경우 양 군의 제균율이 모두 97%대로 유의한 차이를 보이지 않았다.[61] PCAB 기반

3제 요법은 내복성이 양호하였고, 부작용으로는 양 군에서 설사, 코인두염, 이상미각 등이 공통적으로 보고되었지만 양 군 간 유의한 발생 빈도의 차이는 없었다.[63] 아직 현재까지 우리나라 인구를 대상으로 한 PCAB 기반 제균 치료 연구 결과는 없는 상태로, 차후 국내에서도 PCAB이 널리 상용화되고 진행되고 있는 제균 효과에 대한 연구 결과가 발표되면 그 결과를 주목해볼 만 하겠다.

4. 개인별 맞춤 치료

제균 실패의 주요 원인이 *H. pylori*균의 항생제 내성임을 감안하였을 때, 개인별 항생제 감수성에 따른 약제 처방이 이론적으로는 최적의 치료법일 것이다. 항생제 내성뿐 아니라, 개인의 유전적 다형성, 연령 등 다양한 인구학적 요소들을 고려한 개인별 맞춤 치료는 우수한 효과를 가져올 것으로 기대된다.[64] 현재 clarithromycin 내성 돌연변이 여부를 확인할 수 있는 PCR 검사가 보험 적용되고 있어 시행이 가능하며, 이를 통한 제균 치료 성적에 대한 연구 결과가 속속 발표되고 있다. 우리나라에서 시행된 PCR 내성 검사를 통한 맞춤 치료와 표준 3제 요법의 제균율을 비교한 연구에서도 ITT 기준 80.7% vs. 69.5% (p=0.004)로 맞춤 치료의 우월성을 보여준 바 있다.[65] 이 외에도 다양한 방식의 맞춤 치료와 경험적 요법을 비교한 2개의 메타분석 결과가 최근 발표되었는데, 이에 따르면 7일간의 표준 3제 요법에 비하여 맞춤 치료의 제균 성적이 우월하였으며, 특히 구제 요법보다 1차 요법으로 적용되었을 때 맞춤 치료의 성적이 유의하게 우월하였다.[66,67] 다만, 현재 실제 임상에서 항생제 감수성 검사를 모두 시행하기에 비용이나 접근성 측면에서 제한이 있어 이러한 단점을 극복하기 위한 다양한 상품 및 기술 개발에 많은 노력이 기울여지고 있다. 신기술을 이용한 개인별 맞춤 치료가 보편화되기 위해서는 내성 평가를 위한 방법론적인 발전 및 비용 효과적 측면에서의 연구들이 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

최근 *H. pylori* 제균 치료를 통한 위암 발생률 감소의 효과에 대한 증거의 축적에 따라 제균 치료의 적응증을 넓히려는 움직임이 활발하다. 비록 감소 추세이기는 하나 아직 *H. pylori*의 감염률과 위암 발생률이 높은 편인 우리나라에서, 효과적인 제균 치료 전략 수립은 따라서 매우 중요하다. 일정 수준 이상의 제균율을 확보할 수 있는 적절한 1차 요법의 선택이 중요한 문제인데, 점차 증가하는 항생제 내성과 함께 현재 1차 치료법으로 권고되는 표준 3제 요법의 제균율이 크게 감소하여 이를 경험적 1차 치료로 사용하는 것에 대한 심각한 우려가 제기되고 있는 상황이다. 이를 대체하는 순차 치료, 동시 치료, 변형 순차 치료 등의 클라리스로마이신 기반 치료법들이 기존 표준 3제 요법보다 제균율이 높음에 주목해야 할 것이다. 다만, 클라리스로마이신 내성이 높은 우리나라에서 순차 치료의 효과는 다소 떨어질 수 있으며, 메트로니다졸 동시 내성이 있을 경우 위 치료법들의 효과도 감소하게 됨을 고려해야 한다. 비스무스 포함 4제 요법은 클라리스로마이신 내성과 관계없이 사용할 수 있는 대체 요법이나, 1차 치료제로서의 효과에 대한 국내 연구 결과가 부족하며 투약 기간을 10일 이상으로 길게 유지해야 하므로 순응도에 대한 우려가 있다는 단점이 있다. 한편, 제균율에 가장 큰 영향을 미치는 요소 중 하나인 항생제 내성을 고려하여, 항생제 감수성 검사를 통한 맞춤 치료가 임상 현장에서 더 손쉽게 적용될 수 있도록 더 많은 연구와 새로운 검사법 개발 등이 필요하다. 최근 좋은 효과를 보고하고 있는 PCAB을 이용한 제균 치료법 등이 새로운 대안으로서의 선택지가 될 수 있을 것으로 보이며, 차후 우리나라에서의 적용 가능성을 확인하기 위한 연구들이 필요하겠다. 국내에서는 대한상부위장관·헬리코박터학회를 중심으로 표준 3제요법, 순차 치료와 동시 치료에 대한 전국 단위의 전향적 무작위 연구가 진행되었으며 결과 발표를 앞두고 있어 이를 바탕으로 새로운 전략 수립이 기대되고 있다. 병행하여 국내에서는 처음으로 전국 단위의 항생제 내성 연구도 진행되어 많은 도움이 될 것으로 기대된다. 또한 국립암센터를 중심으로 한 전국 단위의 위암예방 연구에 비스무스 4제

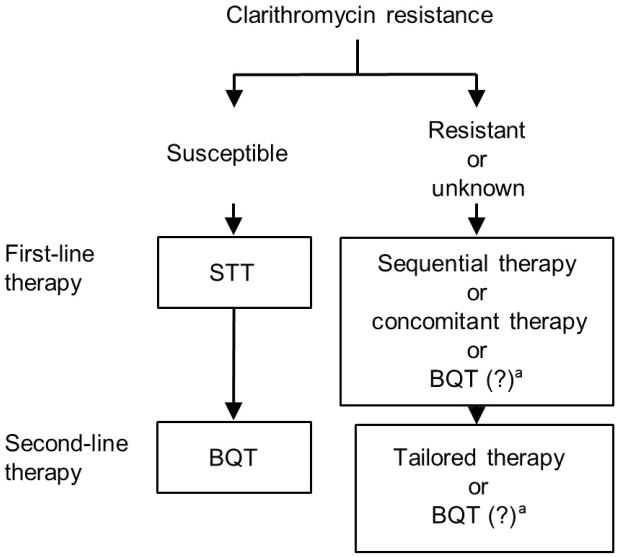

Fig. 1. A treatment scheme for *Helicobacter pylori* infection. STT, standard triple therapy; BQT, bismuth-containing quadruple therapy. [a]Due to paucity of data regarding the efficacy of BQT as a first-line therapy or rescue therapy after sequential/concomitant therapy, there might be controversy in choosing this regimen.

요법이 1차 제균 요법으로 사용되고 있어 이의 연구 결과를 주목해 볼 만하다.

현재로서 제안 가능한 제균 전략을 다음과 같이 제시할 수 있을 것이다. 클라리스로마이신 내성에 대한 정보가 있다면, 감수성이 있을 경우 표준 3제 요법을 1차 치료로 고려할 수 있겠으며 이에 실패 시 2차 치료로 비스무스 4제 요법을 투약해볼 수 있다. 만약 클라리스로마이신 내성이 있거나 알 수 없는 경우에는 1차 치료로 순차 치료, 동시 치료, 또는 비스무스 4제 요법을 선택할 수 있고, 이에 실패할 경우 개인별 항생제 내성에 따른 맞춤 치료를 고려할 수 있겠다(Fig. 1). 다만 비스무스 4제 요법의 1차 치료에 대한 국내 연구 결과가 매우 부족하여 1차 치료로 사용하는 것에 대해서는 이견이 있을 수 있겠다. 향후 우리나라의 현실에 맞는 효과적인 제균 치료 전략과 치료법 수립을 위한 전국적인 *H. pylori* 내성에 대한 조사 및 새로운 제균 요법에 대한 등록 연구(Registry)를 통한 세심한 보완이 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Leodolter A, Kulig M, Brasch 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.
2. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993;342:575-577.
3. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. N Engl J Med 2018;378:1085-1095.
4. Korean Helicobacter pylori Study Group. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.
5. 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.
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. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. Int J Cancer 2013;132:1272-1276.
8. Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2015;(7):CD005583.
9. 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.
10. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication rates of Helicobacter pylori in Korea over the past 10 years and correlation of the amount of antibiotics use: nationwide survey. Helicobacter 2016;21:266-278.
11. 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.
12. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-1153.
13. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. Gut 2017;66:6-30.
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. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:715-718.
17. Rinaldi V, Zullo A, Pugliano F, Valente C, Diana F, Attili AF. The management of failed dual or triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:929-933.
18. Maconi G, Parente F, Russo A, Vago L, Imbesi V, Bianchi Porro G. Do some patients with Helicobacter pylori infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? Am J Gastroenterol 2001;96:359-366.
19. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori. Ann Intern Med 2006;144:94-100.
20. Jung YS, Park CH, Park JH, Nam E, Lee HL. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapies in Korea: a systematic review and network meta-analysis. Helicobacter 2017;22:e12389.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Gatta L, Scarpignato C, Fiorini G, et al. Impact of primary antibiotic resistance on the effectiveness of sequential therapy for Helicobacter pylori infection: lessons from a 5-year study on a large number of strains. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:1261-1269.
26. Gong EJ, Ahn JY. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori isolates in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:82-88.
27. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. Efficacy of moxifloxacin-based sequential and hybrid therapy for first-line Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol 2015;21:

10234-10241.
28. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, et al. Efficacy of moxifloxacin-based sequential therapy for first-line eradication of Helicobacter pylori infection in gastrointestinal disease. World J Gastroenterol 2015;21:5032-5038.
29. 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.
30. 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.
31. Chung JW, Han JP, Kim KO, et al. Ten-day empirical sequential or concomitant therapy is more effective than triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a multicenter, prospective study. Dig Liver Dis 2016;48:888-892.
32. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for Helicobacter pylori among various treatment strategies. World J Gastroenterol 2015;21:351-359.
33. Lee JY, Ahn JY, Choi IJ. Historical perspective of Helicobacter pylori treatment in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:211-221.
34. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. J Clin Gastroenterol 2010;44:313-325.
35. Kang BK, Park SM, Kim BW. New therapeutic strategies against Helicobacter pylori. Korean J Gastroenterol 2014;63:146-150.
36. Park SM, Kim JS, Kim BW, Ji JS, Choi H. Randomized clinical trial comparing 10- or 14-day sequential therapy and 10- or 14-day concomitant therapy for the first line empirical treatment of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 2017;32: 589-594.
37. Kim SY, Lee SW, Choe JW, et al. Helicobacter pylori eradication rates of concomitant and sequential therapies in Korea. Helicobacter 2017;22:e12441.
38. Bae HJ, Kim JS, Kim BW, Nam YJ. Concomitant or sequential therapy as the first-line therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. Korean J Gastroenterol 2018;71:31-37.
39. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ 2013;347:f4587.
40. He L, Deng T, Luo H. Meta-analysis of sequential, concomitant and hybrid therapy for Helicobacter pylori eradication. Intern Med 2015;54:703-710.
41. Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, et al. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection: a Greek randomized prospective study. Scand J Gastroenterol 2016;51:145-151.
42. Jang HJ, Choi MH, Kim YS, et al. Effectiveness of triple therapy and quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication. Korean J Gastroenterol 2005;46:368-372.
43. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:343-357.
44. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. Cochrane Database Syst Rev 2013;(12):CD008337.
45. Lee ST, Lee DH, Lim JH, et al. Efficacy of 7-day and 14-day bismuth-containing quadruple therapy and 7-day and 14-day moxifloxacin-based triple therapy as second-line eradication for Helicobacter pylori infection. Gut Liver 2015;9:478-485.
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. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary Helicobacter pylori resistance to antibacterial agents. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:59-70.
48. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34-42.
49. 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.
50. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Is there a benefit to extending the duration of Helicobacter pylori sequential therapy to 14 days? Helicobacter 2011;16:146-152.
51. 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.
52. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. Concomitant and hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized clinical trial. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:1361-1366.
53. Garcia N, Calvet X, Gené E, Campo R, Brullet E. Limited usefulness of a seven-day twice-a-day quadruple therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:1315-1318.
54. Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. Gut 2015;64:1715-1720.
55. Chen Q, Zhang W, Fu Q, et al. Rescue therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. Am J Gastroenterol 2016;111:1736-1742.
56. Choe JW, Jung SW, Kim SY, et al. Comparative study of Helicobacter pylori eradication rates of concomitant therapy vs modified quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, amoxicillin, and metronidazole in Korea. Helicobacter 2018;23:e12466.
57. Scott DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H+, K+ -ATPase. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:1315-1326.
58. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:636-648.
59. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vono-

prazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects–a randomised open-label cross-over study. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:719-730.
60. Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by Helicobacter pylori. Curr Gastroenterol Rep 2011;13:540-546.
61. 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.
62. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, et al. Vonoprazan-based regimen is more useful than PPI-based one as a first-line Helicobacter pylori eradication: a randomized controlled trial. Can J Gastroenterol Hepatol 2017;2017:4385161.
63. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:106-114.
64. Lee JY, Kim N. Future trends of Helicobacter pylori eradication therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2014;63:158-170.
65. 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.
66. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2750.
67. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. J Antimicrob Chemother 2015;70:2447-2455.