

# 국내 표준 삼제 요법의 제균율에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

강승주<sup>1</sup>, 정혜경<sup>2</sup>, 이용찬<sup>3</sup>, 양효준<sup>4</sup>, 박선영<sup>5</sup>, 신철민<sup>6</sup>, 김성은<sup>7</sup>, 임현철<sup>8</sup>, 김지현<sup>9</sup>, 남수연<sup>10,11</sup>, 신운건<sup>12</sup>, 박재명<sup>13</sup>, 최일주<sup>14</sup>, 김재규<sup>15</sup>, 최미영<sup>16</sup>; 대한상부위장관·헬리코박터학회

서울대병원 강남센터 내과<sup>1</sup>, 이화여자대학교 의과대학원 내과학교실<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과 및 소화기 암센터<sup>4</sup>, 전남대학교 의과대학 내과학교실<sup>5</sup>, 분당서울대학교병원 내과<sup>6</sup>, 고신대학교 의과대학 내과학교실<sup>7</sup>, 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 내과<sup>8</sup>, 연세대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기병연구소<sup>9</sup>, 경북대학교 의과대학 내과학교실<sup>10</sup>, 칠곡경북대학교병원 소화기내과<sup>11</sup>, 한림대학교 의과대학 내과학교실<sup>12</sup>, 가톨릭대학교 서울성모병원 소화기내과<sup>13</sup>, 국립암센터 위암센터<sup>14</sup>, 중앙대학교 의과대학 내과학교실<sup>15</sup>, 한국보건 의료연구원<sup>16</sup>

## Eradication Rates of Clarithromycin Triple Therapy in Korea: A Systematic Review and Meta-analysis

Seung Joo Kang<sup>1</sup>, Hye-Kyung Jung<sup>2</sup>, Yong Chan Lee<sup>3</sup>, Hyo-Joon Yang<sup>4</sup>, Seon-Young Park<sup>5</sup>, Cheol Min Shin<sup>6</sup>, Sung Eun Kim<sup>7</sup>, Hyun Chul Lim<sup>8</sup>, Jie-Hyun Kim<sup>9</sup>, Su Youn Nam<sup>10,11</sup>, Woon Geon Shin<sup>12</sup>, Jae Myung Park<sup>13</sup>, Il Ju Choi<sup>14</sup>, Jae Gyu Kim<sup>15</sup>, Miyoung Choi<sup>16</sup>; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Gangnam Center<sup>1</sup>, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine<sup>2</sup>, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>3</sup>, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and Gastrointestinal Cancer Center, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>4</sup>, Seoul, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School<sup>5</sup>, Gwangju, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital<sup>6</sup>, Seongnam, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine<sup>7</sup>, Busan, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine<sup>8</sup>, Yongin, Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine<sup>9</sup>, Seoul, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University<sup>10</sup>, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital Chilgok Hospital<sup>11</sup>, Daegu, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine<sup>12</sup>, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea<sup>13</sup>, Seoul, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center<sup>14</sup>, Goyang, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine<sup>15</sup>, Division of Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency<sup>16</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Standard triple therapy, including a proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin, has been recommended as the first-line for *Helicobacter pylori* infection. However, the eradication rate of standard triple therapy has declined over the past years because of the increasing resistance to clarithromycin in Korea. We analyzed the eradication rates and the 10-year change in the eradication rates in Korea.

**Methods:** PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, and KoreaMed were searched for studies published between January 2007 and June 2018. The pooled eradication rates and their 95% CIs were estimated using a random-effect logistic regression model.

**Results:** Twenty-six randomized controlled studies on standard triple therapy conducted in Korea were selected. The intention-to-treat (ITT) and per protocol analyses showed pooled eradication rates of standard triple therapy of 71.6% (95% CI, 69.9~73.3%) and 79.6% (95% CI, 76.6~82.2%), respectively. The eradication rate decreased with time. The ITT analysis showed that the 14-day therapy (78.1% [95% CI, 75.2~80.7%]) had significantly higher eradication rates than the 7-day therapy (70.0% [95% CI, 68.5~71.4%]) ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** These results suggest that the eradication rate of standard triple therapy, as the first-line therapy, has shown an unacceptable decrease. The eradication rate increased when the duration of therapy was increased to 14 days, but it was not satisfactory. Therefore, other treatment regimens or therapies based on susceptibility tests should be considered for the first-line therapy. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2021;21:35-47)

**Key Words:** Clarithromycin; Disease eradication; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

Received: November 2, 2020 Revised: December 24, 2020 Accepted: January 10, 2021

Corresponding author: Seung Joo Kang  
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Gangnam Center,  
59th floor, Gangnam Finance Center, 152 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06236, Korea  
Tel: +82-2-2112-5772, Fax: +82-2-2112-5794, E-mail: ksjoos55@naver.com

## 서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)는 전 세계 인구의 절반 이상이 감염되어 있는 흔한 질환이며 위염,

소화성 궤양뿐 아니라 위암이나 위림프종과 같은 위의 종양성 질환 발생의 주요한 원인으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 우리나라에서 혈청으로 검사한 유병률은 위생 상태의 향상과 제균 치료의 확대에 의해 꾸준히 감소하고 있는 추세이지만 아직 그 유병률은 44.6%에 이른다.<sup>3</sup> 따라서 헬리코박터에 대한 적절한 검사와 치료법에 대해 임상진료지침을 만들어 보급하는 것은 우리나라와 같이 헬리코박터 유병률과 위암 발생이 높은 나라에서는 전반적인 국민의 건강 상태를 향상시키고 의료비를 효과적으로 사용하는 데 중요한 일이다.

표준 삼제 요법은 clarithromycin과 함께 표준 용량의 양성자펌프억제제와 amoxicillin을 하루 2번, 1주에서 2주간 사용하는 치료 방법으로 2013년에 개정된 진료지침에서 1차 제균 치료로서 권고되었다.<sup>4</sup> 하지만 clarithromycin 기반의 표준 삼제 요법의 가장 큰 문제점은 clarithromycin의 내성률이 높아지면 제균율이 떨어진다는 점이다. 표준 삼제 요법과 bismuth 사제 요법을 사용한 무작위 대조 연구들을 모아 메타분석을 시행한 문헌에 따르면 metronidazole의 내성이 있는 경우에도 bismuth 사제 요법의 제균율은 84.2%로 어느 정도 받아들일 수 있는 범위의 제균율을 보이는 것으로 보고되었다. 하지만 표준 삼제 요법의 경우 clarithromycin 감수성이 있는 균주에 대해서는 88%의 제균율을 보이지만 내성이 있는 균주에 대해서는 14.3%의 매우 낮은 제균율을 보여 내성률이 높은 지역에서는 표준 삼제 요법의 효과가 매우 떨어질 수 있음을 보여주었다.<sup>5</sup> 실제로 2003년부터 2018년까지 서울과 경기 지역의 환자들을 대상으로 한 헬리코박터의 항생제 내성에 대한 연구에서 clarithromycin에 대한 내성은 2003년에서 2005년 사이에는 21.2%였으나 2017년에서 2018년 사이에 조사된 결과는 45.9%로 급격하게 증가하는 양상을 보여주었다.<sup>6</sup> 이에 따라 표준 삼제 요법도 감소하는 양상을 보였다. 1998년부터 2013년까지 국내에서 표준 삼제 요법을 이용한 연구들을 모아 분석한 결과에 따르면 표준 삼제 요법 intention-to-treat (ITT) 제균율은 74.6% (95% CI, 72.1~77.2%)였고 1998년에서 2013년까지 제균율의 추이를 보면 유의하게 감소하는 결과를 보여주었다.<sup>7</sup> 최근에 이 제균율은 더욱 감소한 것으로 생각되는데, 실제로 2019년에 발표된 표준 삼제 요법을 사용하여 행해진 전국적인 다기관 무작위 대조 연구에서 7일간의 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 63.9%로 나와 기존의 낮아진 추세와 비교해봐도 훨씬 낮은 수치로 보고되었다.<sup>8</sup> 앞서 언급된 기간별로 clarithromycin의 내성률을 조사한 연구에서도 최근 10여 년간의 내성률 증가가 두드러졌었기 때문에 표준 삼제 요법의 제균율은 이전 보고에 비해서 최근 10여 년 동안 큰 변화가 있었을 가능성이 있다. 따라서 이번 연구에서는 최근 10여 년간 국내에서 표준 삼제 요법의 제균율의 변화 추이 및 치료 기간별로

제균율의 차이를 살펴보고자 한다. 표준 삼제 요법의 최근 제균율 추이에 관한 자료는 현재 임상에서 많이 시행되며 향후 점점 더 늘어날 것으로 생각되는 헬리코박터 제균 치료에 대해 임상 의사들에게 유용한 정보를 제공할 수 있으며 향후 헬리코박터 지침의 개정에도 도움을 주리라 생각된다.

## 대상 및 방법

### 1. 문헌 검색

문헌 검색을 위한 데이터베이스로 PubMed, EMBASE와 Cochrane Library를 사용하였고 여기에 더하여 국내 논문들의 검색을 빠지지 않고 수행하기 위하여 KoreaMed에서 검색을 진행하였다. 1998년부터 2013년까지의 국내 표준 삼제 요법의 제균율에 대한 연구가 있고 최근의 제균율의 변화 양상을 보는 게 이번 연구의 목적이기 때문에 2007년 1월부터 2018년 6월까지 문헌을 검색하였다. 데이터베이스 검색을 위하여 Medical Subject Heading (MeSH) 또는 Emtree 키워드를 이용하였고 다음 용어 단독 또는 조합으로 검색이 시행되었다: *H. pylori* or *Helicobacter pylori* and eradication, triple therapy, standard triple therapy, first-line, proton pump inhibitor, PPI, amoxicillin, or clarithromycin. 상기 키워드를 사용한 데이터베이스 검색에서 확인된 연구 중 제목과 초록을 검토하여 관련 없는 논문들을 일차적으로 제외하였다. 나머지 연구들에 대해 아래 제시되어 있는 선택기준에 충족하는지 여부를 결정하기 위해 전체 문헌 검토를 수행하였고 추가 연구들을 찾기 위해 관련 논문의 참고 문헌들을 같이 검토하였다. 두 명의 연구자(S.J.K.와 I.J.C.)가 독립적으로 문헌의 선택 과정을 진행하였고 연구자 간에 불일치가 있는 경우 토론과 합의를 통해 해결하였다.

### 2. 문헌 선택기준 및 문헌의 질 평가

문헌 선택에서 연구의 포함기준은 다음과 같다: 1) *H. pylori*에 대한 일차 치료로 clarithromycin이 들어간 삼제 요법을 이용하여 시행한 무작위 대조군 연구, 2) 이번 연구의 목적이 국내에서 표준 삼제 요법의 전체 제균율(pooled eradication rate)을 구하기 위함 이므로 국내에서 시행된 무작위 대조 연구, 3) 성인을 대상으로 한 경우, 4) 제균율 등의 적절한 결과가 보고된 연구들을 포함하였다. 제외기준은 다음과 같다: 1) 소아나 청소년을 대상으로 한 연구, 2) 영어나 한국어로 쓰여있지 않은 문헌, 3) 제균율 등 적절한 연구 결과가 보고되지 않은 경우, 4) 원문 확보가 불가능한 경우, 5) 리뷰 논문이나 메타분석 논문. 제외기준들 중 하나 이상을 충족하는 연구들은 분석에서 제외되었다.

각 무작위 대조 연구들의 질(quality)은 the Cochrane Risk of bias (RoB) 도구에 의해 평가하였다.<sup>9</sup> 이 평가는 다음의 일곱 가지 사항에 대해 저위험, 고위험, 또는 위험도를 평가할 수 없는 경우, 이렇게 세 가지로 등급으로 나눈다: 1) 무작위 순서 생성(random sequence generation), 2) 배정 은닉(allocation concealment), 3) 참가자와 연구 관련 인원의 눈가림(blinding of participants and personnel), 4) 결과 평가의 눈가림(blinding of outcome assessment), 5) 불완전한 결과 평가 데이터(incomplete outcome data), 6) 선택적 보고(selective reporting), 7) 기타 바이어스(other bias). 이 메타분석을 위한 문헌의 질 평가는 두 명의 연구자(S.J.K.와 I.J.C.)가 독립적으로 각각 수행하였으며 두 연구자 간의 의견의 차이는 토론과 합의를 통해 해결하였고 여기서 해결되지 않은 사항에 대해서는 다른 연구자(H.K.J.)가 전체 문헌을 검토한 후 평가하여 결정하였다.

### 3. 자료 추출 및 통계 분석

선택된 논문에서 다음 항목들에 대한 데이터를 추출하였다:

- 1) 연구 설계, 2) 연구 기간, 3) 제균 적응증, 4) 각 치료군에 등

록된 환자수, 5) 각 군의 제균 요법의 및 약물 용량 및 치료 기간, 6) 각 군의 제균율(ITT와 per protocol [PP]), 7) 각 군에서 부작용을 보인 환자수를 추출하여 정리하였다.

각 연구들의 제균율을 모아서 계산한 전체 제균율은 연구 간의 이질성을 보정하기 위해 로지스틱 회귀 모델(PROC NL MIXED in SAS software version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 통해 95% 신뢰구간을 사용하여 추정하였다. 본문에 나온 P값은 양측 P값을 나타낸 것이며  $P < 0.05$ 의 값은 통계적인 유의성을 나타낸다. 메타분석은 Review Manager 5.3 (version 5.3.5; Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 사용하여 위험비(risk ratio)를 95% 신뢰구간과 같이 계산하였다. 이질성(heterogeneity)은 Higgins에 의해 개발된  $I^2$  테스트를 사용하여 결정하였으며, 이는 연구 전반에 걸쳐 총 변이의 백분율을 측정하게 된다.  $I^2$ 는 다음과 같이 계산되었다:  $I^2 (\%) = 100 \times (Q - df) / Q$ . 여기서 Q는 코크란의 이질성 계수(Cochrane's heterogeneity stats)를 나타내며 df는 자유도(degree of freedom)를 나타낸다.  $I^2$ 의 음수 값은 0으로 설정되었고 50%를 초과하는  $I^2$ 값은 실질적으로 의미가 있는 이질성(범위, 0~100%)으로 간주되었다. 출판 편향은 깔때기 도표(funnel plot)의 비대칭성의 여부를 통해 파악하였다.

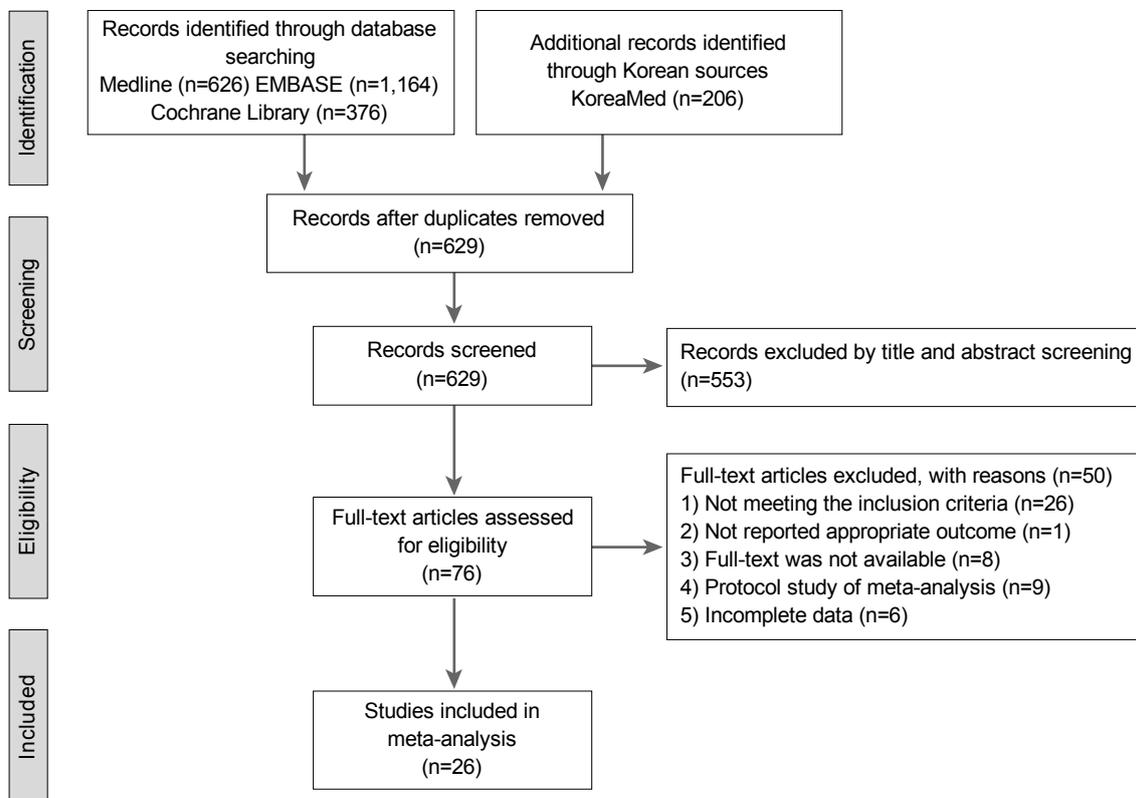


Fig. 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) flow-chart for the selection of studies.

**Table 1.** Characteristics of Randomized Controlled Trials Included in the Meta-analysis

Study	Study period	Indication of eradication	Treatment arms (number of patients)	Confirmation of eradication	Eradication rate ITT	Eradication rate PP
Choi et al. <sup>10</sup> (2007)	Jan 2006 to Dec 2006	Dyspepsia and others with <i>H. pylori</i>	TT <sup>a</sup> 7-day (576)	CLO, histology	68.4% (394/576)	82.1% (394/480)
Kim et al. <sup>11</sup> (2007)	Dec 2002 to May 2003	Peptic ulcer including scar with <i>H. pylori</i>	TT 7-day (337)	UBT	TT 7-day: 71.2% (240/337)	TT 7-day: 83.6% (239/286)
			TT 14-day (261)		TT 14-day: 75.5% (197/261)	TT 14-day: 86.6% (194/224)
Choi et al. <sup>14</sup> (2008)	Jan 2007 to Dec 2007	<i>H. pylori</i> positive patients	TT 7-day (81)	UBT	TT 7-day: 71.6% (58/81)	TT 7-day: 76.6% (58/76)
			ST <sup>b</sup> 10-day (77)		ST 10-day: 77.9% (60/77)	ST 10-day: 85.7% (60/70)
Jung et al. <sup>16</sup> (2008)	May 2004 to Nov 2005	Active peptic ulcer with <i>H. pylori</i>	TT 7-day (12)	CLO, histology	TT 7-day: 66.7% (8/12)	TT 7-day: 80.0% (8/10)
Kim et al. <sup>13</sup> (2008)	Jul 2006 to Feb 2007	Peptic ulcer with <i>H. pylori</i>	TT 7-day (119)	UBT	TT 7-day: 76.9% (90/117)	TT 7-day: 82.0% (73/89)
			TT 14-day (112)		TT 14-day: 80.4% (90/112)	TT 14-day: 85.9% (79/92)
Kim et al. <sup>12</sup> (2008)	Jun 2005 to Apr 2006	Dyspepsia and peptic ulcer	TT 14-day (93)	UBT, CLO	TT 14-day: 91.4% (85/93)	TT 14-day: 92.1% (82/89)
			TT 14-day with amoxicillin qid (95)		TT 14-day with qid: 89.2% (83/93)	TT 14-day with qid: 90.8% (79/87)
Kim et al. <sup>15</sup> (2008)	Mar 2006 to Feb 2007	Dyspepsia and peptic ulcer	TT 7-day (179)	UBT	TT 7-day: 72.1% (129/179)	TT 7-day: 78.7% (129/164)
			TT 7-day+ yogurt (168)		TT 7-day+ yogurt: 79.2% (133/168)	TT 7-day+ yogurt: 87.5% (133/152)
Kim et al. <sup>17</sup> (2008)	May 2006 to Apr 2007	<i>H. pylori</i> infected patients	TT 7-day (129)	UBT	TT 7-day: 72.1% (93/129)	TT 7-day: 78.8% (93/118)
			TT 7-day+ ecabet (128)		TT 7-day+ ecabet: 78.9% (101/128)	TT 7-day+ ecabet: 88.6% (101/114)
Lee et al. <sup>18</sup> (2010)	May 2006 to Sep 2008	Peptic ulcer, post-endoscopic resection of adenoma and EGC	TT 7-day (492)	UBT	TT 7-day: 70.7% (348/492)	TT 7-day: 75.2% (348/465)
			TT 7-day (331)		TT 7-day: 71.6% (237/331)	TT 7-day: 80.0% (237/296)
Song et al. <sup>19</sup> (2010)	Jun 2005 to May 2008	<i>H. pylori</i> infected patients	TT 7-day+ probiotics (330)	UBT	TT 7-day+ probiotics: 80.0% (264/330)	TT 7-day+ probiotics: 85.4% (264/309)
			TT 7-day+ probiotics+ mucoprotective (330)		TT 7-day+ probiotics+ mucoprotective: 82.1% (271/330)	TT 7-day+ probiotics+ mucoprotective: 84.9% (271/319)
			TT 7-day (99)		TT 7-day: 77.8% (77/99)	TT 7-day: 85.6% (77/90)
Choi et al. <sup>21</sup> (2011)	Jul 2008 to Sep 2009	<i>H. pylori</i> infected patients	PPI, amoxicillin, levofloxacin 7-day (98)	UBT	PPI, amoxicillin, levofloxacin 7-day: 65.3% (64/98)	PPI, amoxicillin, levofloxacin 7-day: 73.8% (64/87)
			PPI, amoxicillin, levofloxacin, rifaximin 7-day (98)		PPI, amoxicillin, levofloxacin, rifaximin 7-day: 74.5% (73/98)	PPI, amoxicillin, levofloxacin, rifaximin 7-day: 80.2% (73/91)
			TT 14-day (204)		TT 14-day: 75.0% (153/204)	TT 14-day: 85.0% (153/180)
Kim et al. <sup>20</sup> (2011)	Oct 2008 to Feb 2009	Dyspepsia and peptic ulcer	ST 10-day (205)	UBT	ST 10-day: 85.9% (176/205)	ST 10-day: 92.6% (176/190)
			TT 14-day (104)		TT 14-day: 74.0% (77/104)	TT 14-day: 82.8% (77/93)
Kim et al. <sup>26</sup> (2012)	May 2009 to Apr 2010	Peptic ulcer disease	DT <sup>c</sup> 14-day (104)	UBT, CLO	DT 14-day: 67.3% (70/104)	DT 14-day: 78.4% (69/88)
			TT 7-day (115)		TT 7-day: 70.4% (81/115)	TT 7-day: 75.7% (81/107)
Choi et al. <sup>23</sup> (2012)	Mar 2008 to Aug 2011	<i>H. pylori</i> -positive gastritis or peptic ulcer disease	TT 10-day (115)	UBT, histology	TT 10-day: 74.7% (86/115)	TT 10-day: 81.9% (86/105)
			TT 14-day (115)		TT 14-day: 80.0% (92/115)	TT 14-day: 84.4% (92/109)
			ST 10-day (115)		ST 10-day: 75.6% (87/115)	ST 10-day: 82.0% (87/106)

Table 1. Continued

Study	Study period	Indication of eradication	Treatment arms (number of patients)	Confirmation of eradication	Eradication rate ITT	Eradication rate PP
Chung et al. <sup>22</sup> (2012)	Nov 2010 to Aug 2011	Peptic ulcer disease	TT 10-day (80) ST 10-day (79)	UBT	TT 10-day: 58.7% (47/80) ST 10-day: 75.9% (60/79)	TT 10-day: 67.6% (46/68) ST 10-day: 86.8% (59/68)
Oh et al. <sup>25</sup> (2012)	Dec 2009 to Dec 2010	Dyspepsia	TT 7-day (130) ST 10-day (116)	UBT	TT 7-day: 63.0% (82/130) ST 10-day: 79.3% (92/116)	TT 7-day: 64.5% (82/127) ST 10-day: 81.9% (91/111)
Park et al. <sup>24</sup> (2012)	May 2009 to Dec 2010	<i>H. pylori</i> infected patients	TT 7-day (164) ST 10-day (162)	UBT	TT 7-day: 62.2% (102/164) ST 10-day: 77.8% (126/162)	TT 7-day: 76.0% (102/125) ST 10-day: 87.9% (126/132)
Kim et al. <sup>28</sup> (2013)	Aug 2009 to Oct 2010	<i>H. pylori</i> infected patients	TT 7-day (135) CT <sup>d</sup> 5-day (135)	UBT	TT 7-day: 72.6% (98/135) CT 5-day: 80.7% (109/135)	ST 7-day: 85.2% (98/115) CT 5-day: 91.4% (106/116)
Lee et al. <sup>27</sup> (2013)	Jul 2011 to Mar 2012	Peptic ulcer disease	TT 7-day (308) Tailored therapy (218)	UBT	TT 7-day: 69.5% (214/308) Tailored therapy: 80.7% (176/218)	TT 7-day: 75.9% (214/282) Tailored therapy: 91.2% (176/193)
Heo et al. <sup>29</sup> (2014)	Apr 2012 to Nov 2013	<i>H. pylori</i> -positive gastritis or peptic ulcer disease	TT 10-day (174) CT 10-day (174)	UBT	TT 10-day: 70.7% (123/174) CT 10-day: 78.7% (137/174)	TT 10-day: 78.4% (120/153) CT 10-day: 88.7% (133/150)
Lee et al. <sup>31</sup> (2014)	May 2010 to Sep 2013	Peptic ulcer, dyspepsia, EGC	TT 7-day (115) ST 10-day (111) ST 15-day (106)	UBT, CLO	TT 7-day: 64.3% (74/115) ST 10-day: 72.1% (80/111) ST 15-day: 80.2% (85/106)	TT 7-day: 68.5% (74/108) ST 10-day: 78.4% (80/102) ST 15-day: 89.5% (85/95)
Park et al. <sup>30</sup> (2014)	Nov 2011 to Oct 2012	EGC, dysplasia	TT 7-day (57) Susceptibility-guided therapy (57)	UBT	TT 7-day: 71.9% (41/57) Susceptibility-guided therapy: 94.7% (54/57)	TT 7-day: 73.2% (41/56) Susceptibility-guided therapy: 96.4% (54/56)
Bang et al. <sup>33</sup> (2015)	Jun 2012 to Aug 2013	Peptic ulcer and dyspepsia	TT 7-day (55) TT 7-day+prnase (57)	UBT	TT 7-day: 76.4% (42/55) TT 7-day+prnase: 56.1% (32/57)	TT 7-day: 87.5% (42/48) TT 7-day+prnase: 68.1% (32/47)
Lee et al. <sup>32</sup> (2015)	Jul 2013 to Mar 2014	<i>H. pylori</i> -positive gastritis or peptic ulcer disease	TT 7-day PAM 7-day ST 10-day CT 7-day	UBT	TT 7-day: 64.1% (109/170) PAM 7-day: 68.8% (117/170) ST 10-day: 70.7% (119/170) CT 7-day: 79.4% (135/170)	TT 7-day: 76.2% (109/143) PAM 7-day: 84.2% (117/139) ST 10-day: 84.4% (119/141) CT 7-day: 94.4% (135/143)
Chung et al. <sup>34</sup> (2016)	May 2013 to Mar 2015	Peptic ulcer, EGC, MALT lymphoma	TT 10-day (171) ST 10-day (170) CT 10-day (176)	UBT	TT 10-day: 83.0% (142/171) ST 10-day: 88.8% (151/170) CT 10-day: 93.2% (164/176)	TT 10-day: 82.8% (106/128) ST 10-day: 89.5% (119/133) CT 10-day: 94.4% (135/143)
Kim et al. <sup>35</sup> (2016)	Mar 2011 to Sep 2014	Peptic ulcer, EGC, MALT lymphoma	TT 7-day (295) ST 10-day (306)	UBT, CLO, histology	TT 7-day: 70.8% (209/295) ST 10-day: 82.4% (252/306)	TT 7-day: 76.9% (206/268) ST 10-day: 88.8% (247/278)

ITT, intention-to-treat; PP, per protocol; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; TT, standard triple therapy; CLO, Campylobacter like organism test; UBT, urea breath test; ST, sequential therapy; qid, four times per day; EGC, early gastric cancer; PPI, proton pump inhibitor; DT, dual therapy; CT, concomitant therapy; PAM, proton pump inhibitor+amoxicillin+metronidazole; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

<sup>a</sup>TT: standard dose PPI, amoxicillin 1,000 mg, clarithromycin 500 mg twice daily.

<sup>b</sup>ST: standard dose PPI, amoxicillin 1,000 mg twice daily for the first half of the total duration followed by PPI, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg twice daily for half of the total duration.

<sup>c</sup>DT: 750 mg amoxicillin with standard dose PPI three times daily.

<sup>d</sup>CT: standard dose PPI, amoxicillin 1,000 mg, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg twice daily.

## 결 과

### 1. 문헌 선택 및 선택된 문헌의 특성

메타분석에 포함된 연구들이 선택된 과정은 Fig. 1에 정리되어 있다. 먼저 제시된 검색어들을 이용한 4개의 전자 데이터베이스의 검색과 수기 검색에서 2,372개의 논문이 검색되었다. 전체적으로 1,743개의 논문이 중복 논문이었으며, 남은 629개의 논문들 중에 제목과 초록의 검토를 통한 선별 과정을 통해 553개의 논문을 제외하였다. 나머지 76개의 논문에 대해서는 전체 텍스트를 찾아 충분히 검토하였다. 이 중 50개의 논문이 최종 검토에서 제외되었으며 최종 검토 중 제외 사유는 다음과 같다: 비교 중재가 적절히 시행되지 않았거나 무작위 대조 연구가 아닌 경우(n=26), 제균율과 같은 적절한 결과가 보고되지 않은 경우(n=1), 원문 확보가 불가능한 경우(n=8), 간략한 보고서 형식, 프로토콜 연구 또는 메타분석 연구(n=9), 불완전한 데이터를 가지고 있는 연구(n=6). 결과적으로 나머지 26개의 연구들이 메타분석에 포함되었다.<sup>10-35</sup> 포함된 연구들의 RoB 질 평가 결과는 Supplementary Fig. 1과 2에 제시되었으며 질 평가 결과 방법적으로 큰 문제가 있는 연구는 없었다.

포함된 연구들의 특성은 Table 1에 정리되어있다. 포함된 모든 연구는 국내에서 2007년부터 2018년까지 11년간 clarithromycin을 포함한 표준 삼제 요법을 이용한 무작위 대조 연구들이다. 이 중에서 표준 삼제 요법과 다른 제균 요법(순차 치료[sequential therapy], 동시 치료[concomitant therapy])들을

비교한 연구들은 15개, 동일 기간의 표준 삼제 요법에 유산균이나 위점막보호제 등의 추가 약을 더해서 비교한 연구가 4개였으며, 다른 치료 기간의 표준 삼제 요법끼리 제균율을 비교한 연구는 3개였다. 이 외에 서로 다른 양성자펌프억제제를 사용한 표준 삼제 요법 간의 비교를 한 연구도 2개가 있었다. 이 외에 표준 삼제 요법에서 항생제의 용량을 변경하거나 다른 항생제로 바꾸어 비교한 연구들은 2개였다.

### 2. 표준 삼제 요법의 전체 제균율 및 연도에 따른 변화

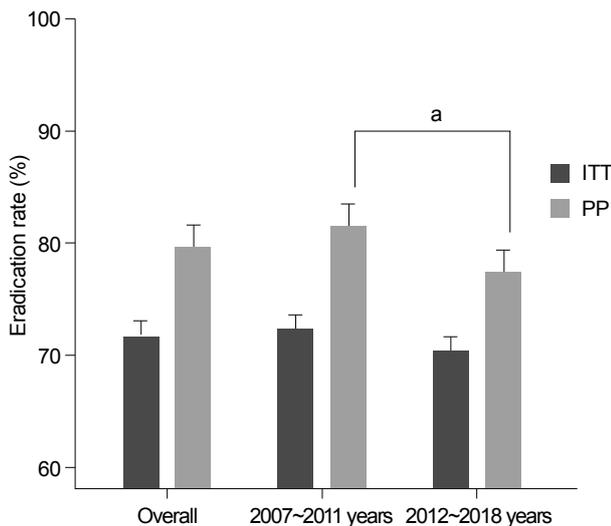
분석을 위해 선택된 26개의 연구들에서 표준 삼제 요법의 제균율을 종합 분석하여 전체 제균율을 구한 결과는 Fig. 2에 제시되어 있다. 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 71.6% (95% CI, 69.9~73.3%)였고 PP 제균율은 79.6% (95% CI, 76.6~82.2%)였다. 이를 앞의 전반부(2007~2011년)와 후반부(2012~2018년)로 나누어서 통합 제균율을 구했을 때 전반부의 ITT 제균율은 72.3% (95% CI, 71.2~74.4%)였고 PP 제균율은 81.5% (95% CI, 79.9~82.9%)였다. 후반부의 통합 제균율은 ITT 제균율은 70.3% (95% CI, 68.4~72.1%)였고 PP 제균율은 77.4% (95% CI, 75.6~79.2%)였다. 후반부의 제균율이 낮아지는 경향을 보이며 전반부와 후반부의 ITT 제균율과 PP 제균율을 비교하였을 시 후반부의 ITT 제균율은 전반부의 ITT 제균율에 비해 유의하게 낮았다( $P<0.01$ ).

### 3. 표준 삼제 요법의 치료 기간에 따른 전체 제균율의 차이

표준 삼제 요법의 치료 기간에 따른 제균율의 차이를 분석하기 위해서 7일, 10일, 14일 표준 삼제 요법에 대해 각각 ITT 제균율과 PP 제균율을 구하였고 그 결과는 Fig. 3에 제시되어 있다. 7일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 70.0% (95% CI, 68.5~71.4%), PP 제균율은 78.4% (95% CI, 77.0~79.7%)였고 10일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 73.7% (95% CI, 69.8~77.2%), PP 제균율은 78.9% (95% CI, 74.9~82.4%)였다. 이에 비해 14일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 78.1% (95% CI, 75.2~80.7%)였고 PP 제균율은 86.0% (95% CI, 83.4~88.3%)로 7일 표준 삼제 요법의 PP 제균율( $P<0.01$ )과 ITT 제균율( $P<0.01$ )에 비해 유의하게 높았으며, 10일 표준 삼제 요법의 PP 제균율( $P<0.01$ )에 비해서도 유의하게 높은 결과를 보여주었다.

### 4. 7일 삼제 요법과 14일 삼제 요법의 제균율의 직접 비교

분석에 포함된 26개의 연구 중에서 다른 기간의 표준 삼제



**Fig. 2.** Pooled *Helicobacter pylori* eradication rates of standard triple therapy from randomized controlled trials performed in Korea and comparison of the eradication rates for 2007~2011 and 2012~2018. ITT, intention-to-treat; PP, per protocol. <sup>a</sup> $P<0.01$ .

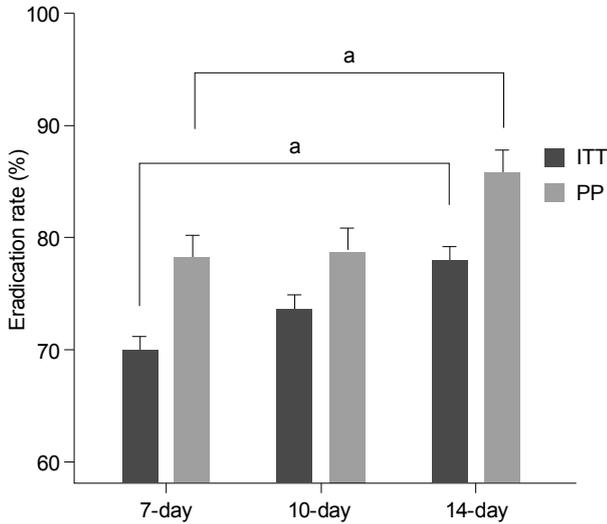
요법 간을 비교한 연구는 3개였으며 이들을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 7일과 14일 표준 삼제 요법을 직접 비교하였을 때 ITT 재균율의 차이는 marginal하였지만 통계적으로는 유의하지 않은 결과를 보여주었다(RR, 1.07; 95% CI, 1.00~1.15;

$P=0.05$ ;  $I^2=0\%$ ) (Fig. 4A). 3개 연구에 대해 PP 재균율에 대한 메타분석을 시행한 경우 양 기간에서 재균율의 유의한 차이를 보이지 않았다(RR, 1.05; 95% CI, 0.99~1.11;  $P=0.08$ ;  $I^2=0\%$ ) (Fig 4B). 두 가지 분석에서 모두 연구 간의 유의한 이질성은 관찰되지 않았으며 출판 편향을 검증하기 위한 깔때기 도표는 Supplementary Fig. 3에 제시하였다.

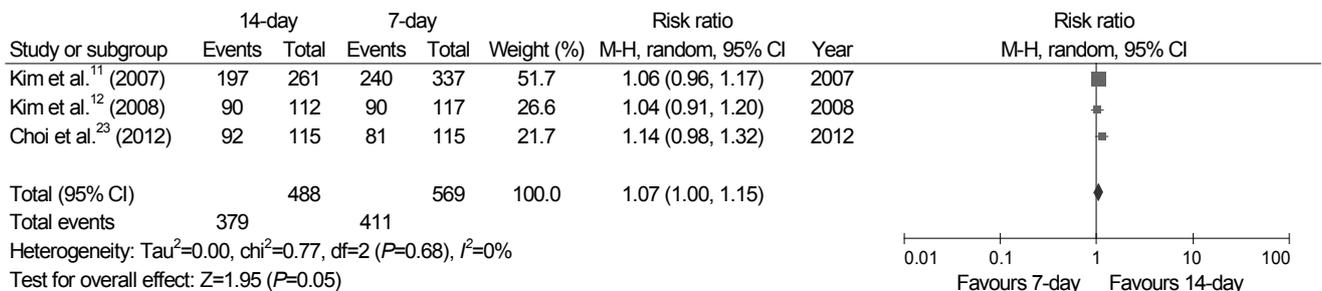
### 5. 7일 삼제 요법과 14일 삼제 요법의 부작용의 빈도

표준 삼제 요법의 부작용의 빈도는 Table 2에 정리되어 있다. 표준 삼제 요법 중 하나 이상의 부작용을 보였던 경우는 5.1%에서 50.6%까지 다양하게 보고되었다. 하지만 중등도 이상의 심각한 부작용의 빈도는 3.3%에서 13.2% 정도로 높지 않았다. 가장 흔한 부작용은 미각의 변화 및 쓴 맛 또는 금속성 미각이었으며 문헌에 따라 4.8%에서 40.4%까지 보고되었으며 다음으로 흔한 부작용은 설사 또는 무른 변으로 2.3%에서 25.3%까지 다양하게 보고되었다.

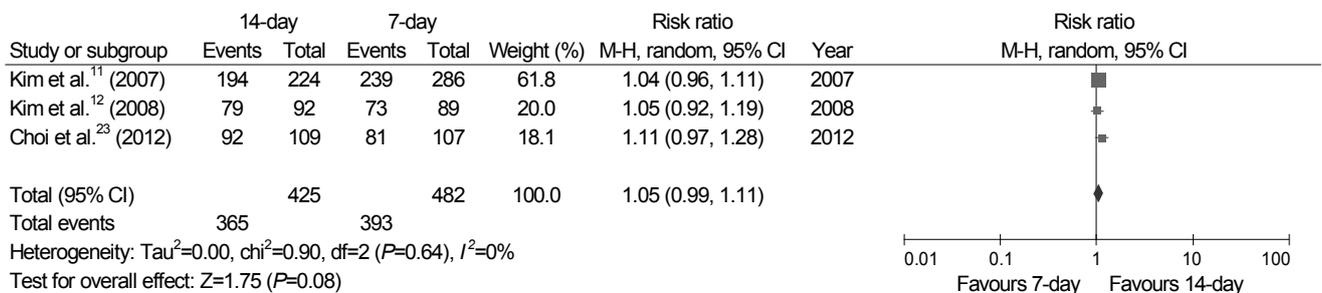
기간별 표준 삼제 요법의 재균율을 비교한 세 개의 연구에서 7일 표준 삼제 요법과 14일 삼제 요법의 부작용의 빈도를 비교한 결과 양 군에서 유의한 차이는 없었다(RR, 1.13; 95% CI, 0.76~1.67;  $P=0.55$ ;  $I^2=0\%$ ) (Fig 5).



**Fig. 3.** Pooled eradication rates of standard triple therapy from randomized controlled trials performed in Korea stratified by treatment duration (7-day, 10-day, and 14-day). ITT, intention-to-treat; PP, per protocol. <sup>a</sup> $P<0.05$ .



(A)



(B)

**Fig. 4.** Comparison of eradication rates for 7-day and 14-day standard triple therapies. (A) Intention-to-treat (ITT) analysis. (B) Per protocol (PP) analysis. M-H, Mantel-Haenszel test.

**Table 2.** Adverse Events in Studies Included in the Meta-analysis

Study	Regimens	Overall adverse event	Severe adverse event	Most common adverse event
Choi et al. <sup>10</sup> (2007)	TT <sup>a</sup> 7-day	18.1% (87/480)	N/A	Bitterness (7.1%, 34/480)
Kim et al. <sup>11</sup> (2007)	TT 7-day	5.1% (15/286)	N/A	Diarrhea, loose stool (3.0%, 9/286)
	TT 14-day	4.6% (10/224)		Diarrhea, loose stool (2.3%, 5/224)
Choi et al. <sup>14</sup> (2008)	TT 7-day	29.6% (24/81)	N/A	Loose stool (11.1%, 9/81)
	ST <sup>b</sup> 10-day	28.6% (22/77)		Taste alteration (7.8%, 6/77)
Jung et al. <sup>16</sup> (2008)	TT 7-day	8.3% (1/12)	N/A	Taste disturbance (8.3%, 1/12)
Kim et al. <sup>15</sup> (2008)	TT 7-day	15.4% (18/117)	N/A	Nausea/vomiting, diarrhea (6.7%, 8/117)
	TT 14-day	20.5% (23/112)		Diarrhea (6.6%, 11/112)
Kim et al. <sup>12</sup> (2008)	TT 14-day	30.1% (28/93)	N/A	Bitter taste 21.5% (20/93)
	TT 14-day with amoxicillin qid	39.8% (37/93)		Bitter taste 22.6% (21/93)
Kim et al. <sup>15</sup> (2008)	TT 7-day	26.3% (47/179)	3.3% (6/179)	Diarrhea 7.8% (14/179)
	TT 7-day+yogurt	41.1% (69/168)	5.3% (9/168)	Metallic taste 16.7% (28/168)
Kim et al. <sup>17</sup> (2008)	TT 7-day	21.8% (26/129)	N/A	Metallic taste 10.9% (14/129)
	TT 7-day+ecabet	20.3% (24/128)		Dizziness 4.7% (6/128)
Lee et al. <sup>18</sup> (2010)	TT 7-day	N/A	N/A	N/A
Song et al. <sup>19</sup> (2010)	TT 7-day	19.0% (63/331)	N/A	Diarrhea 6.0% (20/331)
	TT 7-day+probiotics	14.5% (48/330)		Taste disturbance 4.2% (14/330)
	TT 7-day+probiotics +mucoprotective	9.1% (30/330)		Diarrhea 3.0% (10/330)
Choi et al. <sup>21</sup> (2011)	TT 7-day	32.2% (29/90)	N/A	Diarrhea 16.7% (15/90)
	PPI, amoxicillin, levofloxacin 7-day	19.5% (17/87)		Diarrhea 11.5% (10/87)
	PPI, amoxicillin, levofloxacin, rifaximin 7-day	9.9% (37/91)		Diarrhea 3.3% (3/91)
Kim et al. <sup>20</sup> (2011)	TT 14-day	13.3% (24/180)	N/A	Diarrhea 6.1% (11/180)
	ST 10-day	18.9% (36/190)		Diarrhea 6.8% (13/190)
Kim et al. <sup>26</sup> (2012)	TT 14-day	35.6% (37/104)	N/A	Bitter taste 26.9% (28/104)
	DT <sup>c</sup> 14-day	18.3% (19/104)		Bitter taste 4.8% (5/104)
Choi et al. <sup>23</sup> (2012)	TT 7-day	10.3% (11/107)	N/A	Loose stool, epigastric discomfort 2.8% (3/107)
	TT 10-day	13.3% (14/105)		Nausea/vomiting 3.8% (4/105)
	TT 14-day	11.0% (12/109)		Nausea/vomiting, epigastric discomfort 2.8% (3/109)
	ST 10-day	14.2% (15/106)		Nausea/vomiting 3.8% (4/106)
Chung et al. <sup>22</sup> (2012)	TT 10-day	26.3% (21/80)	N/A	Diarrhea 17.5% (14/80)
	ST 10-day	29.1% (23/79)		Diarrhea 21.5% (17/79)
Oh et al. <sup>25</sup> (2012)	TT 7-day	23.8% (31/130)	N/A	Epigastric soreness 5.4% (7/130)
	ST 10-day	27.5% (32/116)		Diarrhea, epigastric soreness 6.0% (7/116)
Park et al. <sup>24</sup> (2012)	TT 7-day	25.5% (35/137)	N/A	Diarrhea 7.3% (10/137)
	ST 10-day	28.0% (40/143)		Diarrhea 4.9% (7/143)
Kim et al. <sup>28</sup> (2013)	ST 7-day	25.2% (34/135)	N/A	Bitter taste 20.0% (27/135)
	CT <sup>d</sup> 5-day	35.6% (48/135)		Bitter taste 27.4% (37/135)
Lee et al. <sup>27</sup> (2013)	TT 7-day	26.8% (112/418)	N/A	Bitter taste 12.9% (54/418)
	PAM 7-day	29.3% (98/334)		Nausea 5.7% (19/334)
Heo et al. <sup>29</sup> (2014)	TT 10-day	34.0% (55/162)	N/A	Taste disturbance 17.3% (28/162)
	CT 10-day	38.3% (62/162)		Diarrhea 25.3% (41/162)
Lee et al. <sup>31</sup> (2014)	TT 7-day	29.6% (34/115)	9.6% (11/115)	Heartburn 9.6% (11/115)
	ST 10-day	31.5% (35/111)	12.6% (14/111)	Heartburn 12.6% (14/111)
	ST 15-day	32.1% (34/106)	13.2% (14/106)	Heartburn 11.3% (12/106)

**Table 2.** Continued

Study	Regimens	Overall adverse event	Severe adverse event	Most common adverse event
Park et al. <sup>30</sup> (2014)	TT 7-day	8.8% (5/57)	N/A	Diarrhea 3.5% (2/57)
	Susceptibility-guided therapy	7.0% (4/57)		Nausea/vomiting 3.5% (2/57)
Bang et al. <sup>35</sup> (2015)	TT 7-day	39.6% (19/48)	N/A	Bitter taste 29.2% (14/48)
	TT 7-day+pronase	48.9% (23/47)		Bitter taste 40.4% (19/47)
Lee et al. <sup>32</sup> (2015)	TT 7-day	50.6% (86/170)	N/A	Bitter taste 16.5% (28/170)
	PAM 7-day	48.2% (82/170)		Nausea 18.8% (32/170)
	ST 10-day	41.2% (70/170)		Nausea 11.8% (20/170)
	CT 7-day	40.6% (69/170)		Epigastric pain 12.4% (21/170)
Chung et al. <sup>34</sup> (2016)	TT 10-day	35.1% (60/171)	N/A	Taste disturbance 21.6% (37/171)
	ST 10-day	32.4% (55/170)		Taste disturbance 19.4% (33/170)
	CT 10-day	39.2% (69/176)		Taste disturbance 25.0% (44/176)
Kim et al. <sup>35</sup> (2016)	TT 7-day	43.0% (122/284)	N/A	Bitter taste 28.5% (81/284)
	ST 10-day	44.4% (132/297)		Bitter taste 24.2% (72/297)

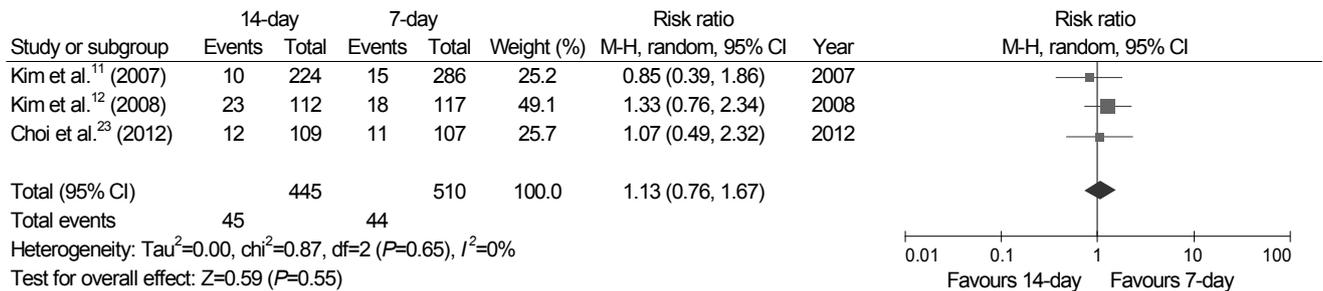
TT, standard triple therapy; N/A, not applicable; ST, sequential therapy; qid, four times per day; PPI, proton pump inhibitor; DT, dual therapy; CT, concomitant therapy; PAM, proton pump inhibitor+amoxicillin+metronidazole.

<sup>a</sup>TT: standard dose PPI, amoxicillin 1,000 mg, clarithromycin 500 mg twice daily.

<sup>b</sup>ST: standard dose PPI, amoxicillin 1,000 mg twice daily for the first half of the total duration followed by PPI, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg twice daily for half of the total duration.

<sup>c</sup>DT: 750 mg amoxicillin with standard dose PPI three times daily.

<sup>d</sup>CT: standard dose PPI, amoxicillin 1,000 mg, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg twice daily.



**Fig. 5.** Comparison of adverse events related to the 7-day and 14-day standard triple therapies. M-H, Mantel-Haenszel test.

## 고찰

헬리코박터에 대한 일차 치료로서 clarithromycin을 기반으로 한 표준 삼제 요법은 2013년에 발표된 우리나라의 헬리코박터 진료지침에서 일차 제균 치료의 근간이 되는 치료로서 인정 받아 왔다.<sup>4</sup> 하지만 clarithromycin에 대한 내성이 증가하면서 표준 삼제 요법의 제균율이 낮아짐에 따라 Maastricht V 컨센서스와 북미의 American College of Gastroenterology (ACG) 가이드라인과 Toronto 컨센서스에서는 clarithromycin의 내성률이 15% 미만인 지역에서만 표준 삼제 요법을 일차 제균 치료로 사용하도록 권고하고 있다.<sup>2,36,37</sup>

이번 연구에서는 한국에서 최근 10여 년간 발간된 표준 삼

제 요법을 사용한 무작위 대조 연구들을 분석하여 표준 삼제 요법의 전체 제균율 및 연도에 따른 제균율의 추이 및 치료 기간에 따른 효과에 대해 분석하였다. 그 결과 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 71.6% (95% CI, 69.9~73.3%)였으며 특히 연도가 지남에 따라 제균율은 감소하는 양상을 보였다. 치료 기간별로 제균율을 분석한 결과 7일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 70.0% (95% CI, 68.5~71.4%)였고 14일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 78.1% (95% CI, 75.2~80.7%)로 7일 치료의 제균율에 비해 유의하게 높았다. 하지만 14일 표준 삼제 요법의 제균율 역시 80%를 넘지 않아 일차 제균 치료로 사용하기에는 주의가 필요해 보인다.

Clarithromycin 기반의 표준 삼제 요법의 가장 큰 약점은 제

균율이 clarithromycin 내성률에 의해 크게 영향을 받는다는 것이다. Bismuth 사제 요법과 clarithromycin 삼제 요법의 제균율을 비교한 메타분석의 결과에 따르면 bismuth 사제 요법은 metronidazole의 내성률에 의해 제균율이 크게 변하지 않는 반면, 표준 삼제 요법의 경우 clarithromycin 감수성이 있는 균에 대해서 88%의 비교적 높은 제균율을 보이나, clarithromycin에 대한 내성이 있는 균에 대한 제균율은 14.3%로 급격히 떨어지는 결과를 보여준다.<sup>5</sup> Clarithromycin에 대한 내성률이 5%만 되어도 7일 표준 삼제 요법의 제균율은 85% 이하로 떨어지게 되며 이 때 치료 기간을 14일로 늘릴 경우 어느 정도 제균율을 높일 수 있지만 clarithromycin의 내성률이 15%를 넘으면 14일 표준 삼제 요법의 제균율도 85% 이하로 떨어지게 되어 일차 제균 치료로서 효용성이 떨어진다.<sup>38</sup> 이런 이유로 앞서 전술한 바와 같이 서구의 가이드라인에서는 clarithromycin에 대한 내성률이 15%를 넘는 지역에서는 표준 삼제 요법을 일차 치료로 권고하지 않는다.<sup>2</sup> 실제로 우리 나라의 clarithromycin에 대한 내성률은 최근 들어 증가하는 경향을 보였다. 서울, 경기 지방에서 2003년부터 2018년까지 agar dilution method로 측정된 clarithromycin 내성률의 결과를 보면 2003년부터 2005년 사이의 내성률은 21.2%였고 그 이후 지속적으로 증가하여 2017년부터 2018년 사이에 측정된 내성률은 45.9%까지 증가하였다.<sup>6</sup> 한편 2017년부터 2018년까지 전국의 15개 센터에서 수집된 헬리코박터를 agar dilution method로 clarithromycin에 대한 내성을 측정하였을 때, 전국의 내성률은 17.8%였고 서울 지역의 내성률은 12%였지만 전라도 지역의 내성률은 20%를 넘었다.<sup>39</sup> 비슷한 시기에 국내에서 행해진 위의 두 연구에서 clarithromycin의 내성률의 결과는 약간의 차이를 보이기는 하였지만 두 연구 모두에서 15% 이상의 내성률을 보여 우리나라 역시 내성률이 높은 지역에 속한다고 할 수 있다.

이와 같이 clarithromycin에 대한 내성률이 증가함에 따라 표준 삼제 요법의 제균율 역시 낮아지고 있는 추세이다. 1998년부터 2013년까지 국내에서 표준 삼제 요법을 사용하여 행해진 104개의 연구들을 모아 분석한 결과 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 74.6%였으며 1998년부터 2013년까지 연도별로 제균율의 추이를 분석하였을 때 연도가 지남에 따라 유의하게 낮아지는 경향을 보였다.<sup>7</sup> 이번 연구에서도 2007년부터 2011년까지 출판된 연구들의 ITT 제균율은 72.3% (95% CI, 71.2~74.4%)였으나 이후 2012년부터 2018년까지 출판된 연구들에서 나온 표준 삼제 요법은 ITT 제균율은 70.3% (95% CI, 68.4~72.1%)로 유의하게 낮았음을 확인하였고 이 제균율은 앞서 1998년부터 2013년까지의 연구에서 계산된 표준 삼제 요법의 제균율 74.6%에 비해서도 낮아진 수치임을 확인할 수 있다. 하지만 최근에 발표된 연구들의 경우 이 추정치보다도 훨씬 낮은 제균율을 보고하고 있는데,

2019년에 출판된 전국 다기관 연구로 진행된 7일 표준 삼제 요법, 10일 순차 치료, 10일 동시 치료의 제균율 비교 연구에서 7일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 63.9%로 보고되어 이전의 완만하게 낮아지던 제균율의 추이가 최근 들어 급격하게 낮아지고 있는 게 아닌지 우려가 되는 상황이다. 실제로 앞서 언급 하였던 서울, 경기 지방에서 2003년부터 2018년까지 clarithromycin 내성률의 변화 추이를 본 연구에서 2013년에서 2014년 사이의 내성률은 29.5%였으나 2015년에서 2016년 사이에는 43.7%로, 2017년과 2018년 사이에는 45.9%로 급격하게 높아지는 추세를 확인할 수 있었다.<sup>6</sup> 따라서 이번 연구 결과의 표준 삼제 요법의 제균율과 최근의 다기관 연구들의 표준 삼제 요법의 낮은 제균율, 최근의 clarithromycin 내성률을 고려하였을 때 우리나라에서 일부 내성률이 낮다고 보고된 지역 외에서는 일반적으로 표준 삼제 요법을 일차 제균 요법으로 사용하기에는 그 효과가 충분치 않아 보인다.

일반적으로 헬리코박터 치료 요법의 제균율이 낮아졌을 때 이를 극복하는 방법으로 다양한 방법들이 고려될 수 있는데, 그 중 하나는 치료 기간을 늘리는 방법이다. 실제로 이번 연구에서도 7일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 70.0% (95% CI, 68.4~72.1%)였지만 14일 표준 삼제 요법의 제균율은 78.1% (95% CI, 75.2~80.7%)로 7일 치료에 비해 통계적으로 우월한 제균율을 보여주었다( $P < 0.01$ ). 2005년부터 2016년까지 일차 제균 치료 환자들을 대상으로 한 전 세계의 무작위 대조 연구 117개를 모아 네트워크 메타분석을 시행한 결과 14일 표준 삼제 요법은 7일 표준 삼제 요법에 비해 유의하게 나은 제균율을 나타냈다(OR, 1.72; 95% CI, 1.37~2.17). 따라서 Maastricht V 컨센서스나 ACG 가이드라인에서는 표준 삼제 요법을 사용한다면 14일을 사용할 것을 강하게 권고하고 있다.<sup>2,36</sup> 하지만 표준 삼제 요법의 경우 치료 기간을 늘려도 clarithromycin 내성률에 의해 제균율이 떨어지는 치명적인 약점을 극복할 수는 없다. Clarithromycin 내성률이 15% 이상일 경우 14일 치료를 하더라도 제균율은 85% 이하로 감소하며 이후 내성률 증가에 따라 표준 삼제 요법의 제균율 역시 비례하여 감소하게 된다.<sup>38</sup> 이번 연구에서도 14일 치료가 7일 치료보다는 우월하였지만 일차 치료로서 권장되는 제균율의 수준인 85%에는 못 미치는 수치였으며 최근에 국내에서 나온 open-label의 무작위 대조 연구에서도 7일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 64.0%, 14일 표준 삼제 요법의 ITT 제균율은 66.0%로 양 군 간에는 유의한 차이가 없었으며 양 군에서 모두 60%대의 극히 낮은 제균율을 보였다.<sup>40</sup> 따라서 최근 국내의 clarithromycin 내성률과 표준 삼제 요법의 제균율을 고려한다면 경험적인 일차 제균 치료로 표준 삼제 요법 자체는 매우 선별적으로 사용하는 것이 옳다고 보여진다. 그리고 clarithromycin 내성률이 낮은 지역에서는

14일 치료가 7일 치료보다 더 높은 재균율을 보일 가능성이 있다.

낮은 재균율을 극복하기 위한 방안의 하나로 치료 기간을 늘리는 방법 외에 맞춤 치료(tailored therapy) 혹은 감수성 검사에 기반한 치료(susceptibility-guided therapy)를 고려할 수 있다. 이번 메타분석에 포함된 연구 중에서도 실험군으로 맞춤 치료와 감수성 검사에 기반한 치료가 각각 한 개씩 포함되어 있었다. 감수성 검사에 기반한 연구에서는 agar dilution method를 이용하여 clarithromycin에 감수성이 있는 경우 7일간의 표준 삼제 요법으로 치료하였고 clarithromycin에 대한 내성이 있으면서 metronidazole에 감수성이 있는 경우 양성자펌프억제제, amoxicillin과 metronidazole로 7일간 치료하였다. 만약에 배양균이 clarithromycin과 metronidazole에 모두 내성이 있는 경우 levofloxacin을 사용해 일차 치료를 하였다. 이 감수성 검사에 기반한 치료로 일차 치료를 하였을 시 ITT 재균율은 94.7% (54/57)였고 PP 재균율은 96.4% (54/56)로 경험적인 표준 삼제 요법(ITT 재균율 71.9%, PP 재균율 73.2%)에 비해 월등하게 높은 재균율을 보여주었다( $P < 0.001$ ).<sup>30</sup> 다른 연구는 agar dilution method 대신에 헬리코박터의 23S rRNA의 점돌연변이를 검사하여 clarithromycin의 내성을 검사하는 방법을 사용하였다. 이 검사로 내성이 있는 경우 양성자펌프억제제, amoxicillin과 metronidazole로 7일간 치료하였으며 이 맞춤 치료군의 ITT 재균율은 80.7%로 아주 높지는 않았지만 경험적인 7일간의 표준 삼제 요법의 재균율(69.5%)보다는 통계적으로 더 낮은 결과를 보였다( $P < 0.001$ ).<sup>27</sup> 따라서 향후 agar dilution method나 23S rRNA의 점돌연변이 검사를 이용해서 재균 치료 요법을 결정하는 맞춤 치료의 도입 및 확산은 일차 재균 치료의 재균율을 향상시키는 데 도움을 줄 것으로 기대된다.

본 연구는 우리나라에서 수행된 표준 삼제 요법을 사용한 무작위 대조 연구들을 검색하여 메타분석한 연구로 최근 국내의 표준 삼제 요법의 재균율 및 연도에 따른 재균율의 변화 그리고 치료 기간에 따른 효과에 대한 포괄적인 데이터를 제시하고 있다. 하지만, 전국에서 시행된 내성률의 연구에서도 각 지역마다 clarithromycin에 대한 내성률이 달랐듯이 이 연구의 결과가 전국에 동일하게 적용되기에는 무리가 있을 것으로 보인다. 따라서 각 지역의 내성률 및 재균율의 추이를 감안한 일차 재균 요법의 선택이 필요해 보인다. 그리고 표준 삼제 요법의 기간에 따른 재균율의 비교는 간접적인 비교를 통해 유의한 차이가 있는 것으로 결과가 나왔다. 예상되는 변수들에 대한 보정이 있었지만 이 외에 지역별 혹은 기관별로 선호하는 치료 기간이 다를 수 있는 점은 충분히 반영되지 않았을 수 있다. 그리고 앞서 언급하였듯이 clarithromycin 내성률이 15% 이상으로 높은 지역에서는 14일 치료를 하더라도 재균율이 충분하지 않을 가능성이 있으므로 치료 기간을 늘릴지 결정할 때에는 그 지역

또는 기관의 clarithromycin 내성률에 대한 자료나 기존 표준 삼제 요법의 재균율의 추이를 감안하여 결정할 필요가 있다.

요약하면 우리나라에서 표준 삼제 요법의 ITT 재균율은 71.6%로 경험적 일차 재균 치료로 권고하기에 낮은 재균율을 보이고 있으며 해가 지날수록 재균율은 감소하는 양상을 보여 이에 대한 주의가 필요해 보인다. 표준 삼제 요법의 기간을 늘릴수록 재균율은 높아지지만 14일 표준 삼제 요법이라 하더라도 ITT 재균율은 78.1%에 그쳐 이 역시 권장되는 일차 치료 재균율에는 미치지 못하고 있어 치료 기간을 늘리는 결정에는 해당 지역이나 기관의 내성률이나 재균율이 고려되어야 한다. 일차 치료로 표준 삼제 요법 이외에 다른 경험적 재균 요법을 이용하거나 감수성 검사를 기반으로 한 맞춤 치료를 이용하는 방안이 적극 고려되어야 하겠다.

## CONFLICTS OF INTEREST

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

## ORCID

Seung Joo Kang	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-7401-8356">https://orcid.org/0000-0002-7401-8356</a>
Hye-Kyung Jung	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-6653-5214">https://orcid.org/0000-0002-6653-5214</a>
Yong Chan Lee	 <a href="https://orcid.org/0000-0001-8800-6906">https://orcid.org/0000-0001-8800-6906</a>
Hyo-Joon Yang	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-0265-672X">https://orcid.org/0000-0002-0265-672X</a>
Seon-Young Park	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-0962-5977">https://orcid.org/0000-0002-0962-5977</a>
Cheol Min Shin	 <a href="https://orcid.org/0000-0003-2265-9845">https://orcid.org/0000-0003-2265-9845</a>
Sung Eun Kim	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-1835-4830">https://orcid.org/0000-0002-1835-4830</a>
Hyun Chul Lim	 <a href="https://orcid.org/0000-0003-4912-7136">https://orcid.org/0000-0003-4912-7136</a>
Jie-Hyun Kim	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-9198-3326">https://orcid.org/0000-0002-9198-3326</a>
Su Youn Nam	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-5568-7714">https://orcid.org/0000-0002-5568-7714</a>
Woon Geon Shin	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-9851-5576">https://orcid.org/0000-0002-9851-5576</a>
Jae Myung Park	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-1534-7467">https://orcid.org/0000-0002-1534-7467</a>
Il Ju Choi	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-8339-9824">https://orcid.org/0000-0002-8339-9824</a>
Jae Gyu Kim	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-4841-9404">https://orcid.org/0000-0002-4841-9404</a>
Miyoung Choi	 <a href="https://orcid.org/0000-0002-2424-9965">https://orcid.org/0000-0002-2424-9965</a>

## REFERENCES

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
- Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence con-

- sensus report. *Gut* 2017;66:6-30.
3. 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. Lee JY, Kim N, Nam RH, In Choi S, Lee JW, Lee DH. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. *Helicobacter* 2019;24:e12660.
  7. 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.
  8. Kim BJ, Lee H, Lee YC, et al. Ten-day concomitant, 10-day sequential, and 7-day triple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a nationwide randomized trial in Korea. *Gut Liver* 2019;13:531-540.
  9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
  10. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter* 2007;12:638-642.
  11. 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.
  12. Kim SY, Lee SW, Jung SW, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of twice-versus four-times-daily amoxicillin administered with proton pump inhibitor and clarithromycin: a randomized study. *Helicobacter* 2008;13:282-287.
  13. 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.
  14. Choi WH, Park DI, Oh SJ, et al. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:280-284.
  15. Kim MN, Kim N, Lee SH, et al. The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2008;13:261-268.
  16. Jung JM, Shim KN, Oh HJ, et al. Role of anti-secretory treatment in addition to *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in the treatment of peptic ulcer. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:11-18.
  17. Kim HW, Kim GH, Cheong JY, et al. *H pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy with or without ecabet sodium. *World J Gastroenterol* 2008;14:908-912.
  18. Lee JH, Jung HY, Choi KD, et al. The influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201-206.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Choi KH, Chung WC, Lee KM, et al. Efficacy of levofloxacin and rifaximin based quadruple therapy in *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal disease: a double-blind, randomized controlled trial. *J Korean Med Sci* 2011;26:785-790.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Kim SY, Jung SW, Kim JH, et al. Effectiveness of three times daily lansoprazole/amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:140-143.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2014;46:980-984.
  30. 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.
  31. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. A comparison between 15-day sequential, 10-day sequential and proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:917-924.
  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. Bang CS, Kim YS, Park SH, et al. Additive effect of pronase on the eradication rate of first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection. Gut Liver 2015;9:340-345.
34. 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.
35. Kim JS, Kim BW, Hong SJ, et al. Sequential therapy versus triple therapy for the first line treatment of *Helicobacter pylori* in Korea: a nationwide randomized trial. Gut Liver 2016;10:556-561.
36. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239.
37. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Gastroenterology 2016;151:51-69.e14.
38. Graham DY. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. Antibiotics (Basel) 2020;9:671.
39. 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.
40. Kim TH, Park JM, Cheung DY, Oh JH. Comparison of 7- and 14-day eradication therapy for *Helicobacter pylori* with first- and second-line regimen: randomized clinical trial. J Korean Med Sci 2020;35:e33.