

## *Helicobacter pylori* 제균 요법과 관련된 항생제 관련 설사 및 위장관 이상반응

서울대학교 의과대학 보라매병원 내과학교실

권순범 · 이국래 · 김준석 · 이재경 · 김 원 · 정용진 · 정지봉 · 김지원 · 김병관

### **Antibiotics-associated Diarrhea and Other Gastrointestinal Abnormal Responses Regarding *Helicobacter pylori* Eradication**

Soon Beom Kwon, M.D., Kook Lae Lee, M.D., Joon Suk Kim, M.D., Jae Kyung Lee, M.D.,  
Won Kim, M.D., Yong Jin Jung, M.D., Ji Bong Jeong, M.D.,  
Ji Won Kim, M.D., and Byeong Gwan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Hospital,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is closely related with a wide range of gastrointestinal disease. One-week triple therapy is currently considered as the golden standard for the treatment of *H. pylori* infection. However, gastrointestinal abnormal responses are major pitfalls in such regimen. The aim of this study was to identify symptoms, frequency and severity of antibiotics-associated gastrointestinal abnormal responses during *H. pylori* eradication therapy. **Methods:** Sixty-seven patients with *H. pylori* infection between September 2005 and March 2006 were included. After 1 week of *H. pylori* eradication triple therapy (rabeprazole 10 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g bid), we evaluated gastrointestinal abnormal responses (diarrhea, bloating, constipation, abdominal pain, borborygmus, flatulence, stool frequency, belching, and nausea) and severities every week for 4 weeks. **Results:** The incidence of diarrhea was the highest in week 1, which was 41.28% (n=28) and the lowest in week 4, which was 9.52% (n=6) and decreased from week 1 to week 4 with statistical significance ( $p<0.0001$ ). The most common gastrointestinal abnormal responses were associated with flatulence in week 1 (n=21, 31.34%), week 2 (n=21, 33.33%) and abdominal distention in week 3 (n=16, 25.40%), week 4 (n=15, 23.81%). Most of gastrointestinal abnormal responses were mild, and the most common symptom with higher than moderate grade was abdominal pain (n=4, 40.00%) in week 1. Alcohol consumption and coexisting medical illness were not associated with diarrhea ( $p=0.0852$ ,  $0.9009$  respectively). **Conclusions:** *H. pylori* eradication therapy is commonly associated with antibiotics-associated gastrointestinal abnormal responses, which may result in antibiotics intolerance and *H. pylori* eradication failure. Even though those symptoms are not so severe, we have to consider the gastrointestinal abnormal responses associated with *H. pylori* eradication, especially diarrhea. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:229-235**)

**Key Words:** *H. pylori* eradication therapy; Antibiotics; Adverse effects

접수: 2010년 4월 15일, 승인: 2010년 6월 18일  
연락처: 이국래, 156-707, 서울시 동작구 보라매길 39  
(신대방 2동 425번지)  
보라매병원 소화기내과  
Tel: (02) 870-2212, Fax: (02) 870-3866  
E-mail: kllee@brm.co.kr

Correspondence to: Kook Lae Lee, M.D.  
Department of Internal Medicine, Boramae Hospital, 425,  
Sindaeang 2-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea  
Tel: +82-2-870-2212, Fax: +82-2-870-3866  
E-mail: kllee@brm.co.kr

## 서론

위, 십이지장 궤양의 유발 인자로 인식되고 있는 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염의 치료는 위, 십이지장 궤양을 포함한 다양한 위장관 질환을 치료하고 관리하는데 중요한 역할을 한다.<sup>1</sup> 몇 가지 선택 가능한 치료법이 *H. pylori* 감염 치료를 위해 사용되고 있고, 최근에는 일주일 간 두 가지의 항생제와 위산 분비 억제제를 병용하는 삼중 제균 요법이 유효성, 내약성, 투여 방법의 단순성, 순응도 및 비용면에서 가장 우수한 *H. pylori* 표준 제균 요법으로 쓰이고 있다.<sup>2-6</sup> 그러나 삼중 제균 용법은 치료 과정에서 발생하는 항생제 관련 위장관 이상반응이 주요한 단점으로 지적되고 있다.<sup>7</sup> 이와 같은 항생제 관련 위장관 이상반응은 주로 묽은 변(설사), 구역, 구토, 복부 팽만, 복통 등의 증상으로 *H. pylori* 제균을 원하는 환자 특히 소화 불량증의 증상을 가진 환자에서 치료 실패의 위험성과 항생제 내성 균주 발생의 가능성을 높일 수 있다.<sup>8</sup>

항생제 관련 위장관 이상반응은 장 내에서 흡수되지 않았거나 장 내로 분비된 항생물질로 인한 정상 장 내 세균총의 질적, 양적 변화와 관련된다. 정상 장 내 세균총은 건강인의 장내에서 견제와 균형의 상태를 유지하며 공존하고 있는 각종 세균의 집단으로 이들은 각종 비타민의 합성, 소화의 촉진, 장내 감염 방어와 같은 매우 중요한 역할을 하며 정신적 또는 물질적 요인으로 인하여 정상 장 내 세균총의 견제와 균형의 상태가 파괴되면, 인체에 매우 중요하고 유익한 유산균의 증식이 억제되고 잠재적 병원성을 지닌 병원 미생물의 수가 급증하여 각종 질환이 뒤따른다.<sup>9</sup> *H. pylori* 제균 요법도 정상적인 유산균의 감소와 병원성 항생제 내성균의 과도 발육과 존속으로 위장관 이상반응이 발생할 수 있다. 따라서, 이번 연구는 국내에서 *H. pylori* 삼중 제균 요법 시 발생하는 설사 및 항생제 관련 위장관 이상반응에 대하여 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 9월부터 2006년 3월까지 서울대학교 보라매병원을 방문하여 상부위장관내시경을 시행받고 Sydney system에 의하여 위염으로 진단받은 non-ulcer dyspepsia (NUD) 환자 중에서 13C-urea breath test, 조직검사, campylobacter-like organism (CLO) test 중 하나를 통해 *H. pylori* 양성이 확인된 만 18세 이상, 65세 미만의 환자를 연구 대상으로 하였다. 위, 십이지장 궤양 환자의 경우 *H. pylori* 제균 요법의 중요한 대상이지만 위, 십이지장 궤양 자체가 설사의 발생과 밀접한 연관을 가지고 있어 이번 연구에서 제외하였다. 또한

스크리닝 시 묽은 변(설사), 변비 등 하부 위장관계 증상이 있는 환자, 과민성 장증후군(Irritable bowel syndrome) 환자, rabeprazole, amoxicillin 성분 및 macrolide계, penicillin계 항생제에 과민증 환자, 중증의 간 장애 환자(방문 1에서 AST 또는 ALT가 정상범위 상한치의 2배를 초과), 전염성 단핵구증 환자, 임상시험 기간 중 임상시험용 의약품 외에 항생제 또는 위장관계 약물 투여가 필요한 환자, 임부 및 수유부 또는 적절한 피임법을 사용하지 않는 가임 여성 환자, 기타 시험자가 본 임상시험에 참여하기 어렵다고 판단한 환자는 제외하였고, 모든 연구대상 환자들에게 이번 임상 시험에 대하여 서면 동의서를 받았다.

### 2. 방법

연구대상자로 선택된 환자들에게 7일 간 *H. pylori* 제균 요법(rabeprazole 10 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g 1일 2회 투여)을 실시하였다. 연구대상자들 간의 이상반응 기록을 표준화하고 편견을 줄이기 위하여 de Boer, Borody 등에 의해서 제안된 질문지<sup>10</sup>를 이번 임상시험의 목적에 맞게 수정하여 사용하여 이상반응을 평가하였다. 연구대상자들은 항생제 관련 위장관 이상반응의 유형과 강도, 전반적인 내약성에 관한 질문지를 연구대상 포함 시 작성하였고, *H. pylori* 제균 요법 시작 후 1주와 4주에는 외래를 방문하여 작성하였으며, 2주, 3주에는 전화상담을 통하여 확인하였다. 연구대상자가 작성한 질문지로부터 약물 치료와 관련된 모든 가능한 이상반응의 기록을 얻기 위하여 피험자에게는 질문지 작성에 관한 자세한 설명과 교육을 하였고 작성된 질문지는 직접 방문 시 시험자가 확인 후 회수하였다.

### 3. 통계 분석

통계분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 95%의 신뢰수준을 가지고 양측 검정을 실시하였다. 연구대상자로부터 얻어진 자료는 Intention-To-Treat (ITT) 형태로 분석을 하였으며, 이번 시험에 등록한 연구대상자들 중 *H. pylori* 제균 요법 시행 후 최소한 한 번이라도 질문지를 작성, 제출한 경우는 분석에 포함시켰다.

## 결과

### 1. 연구대상자

서울대학교 보라매병원 단일기관에서 임상시험을 실시하였다. 선정기준 및 제외기준을 모두 만족하는 총 67명을 스크리닝하였고, 4주까지의 임상시험을 모두 완료한 연구대상자는 63명이었다. 연구대상군에서 여자와 남자의 비율이 각각 53.73% (36명), 46.27% (31명)으로 여자의 비율이 높았고,

연령은 평균 44.24세였다(Table 1). 연구대상군에서 *H. pylori* 제균 요법의 평균 투약 순응도는  $90.87 \pm 18.22\%$ 이었고, 임상 시험 시작 1주일 후 모두 4명의 연구대상자가 중도 탈락되었는데, 이 중 1명은 임상시험동의를 철회하였고, 3명은 두통, 어지러움, 심계항진 등의 이상반응이 나타나 임상시험을 완료하지 못하였다.

임상시험 시작 전의 과거병력 및 스크리닝 현재 병력(병존질환) 여부를 조사하였다. 분류는 연구대상자의 판단에 따라 증례기록지에 code로 기록하도록 하여 이에 따라 분류하였다. 과거병력을 가지고 있는 경우는 44명(65.67%)으로 병력을 가지고 있지 않은 경우보다 많았으며, 각 기관별 분류에서는 소화기 질환이 27명(61.36%)으로 가장 높게 분석되었다. 또한 병존질환이 없는 피험자가 57명(85.07%)으로 더 많았으며 병존질환이 있는 연구대상자 중에서 기관별 분류를 했을 때 근골격계, 콜라겐 관련질환이 4명(40.00%)으로 가장 높게 분석되었다.

연구대상자에게 *H. pylori* 제균 요법 투약 2주 전부터 투약된 약물을 비롯한 병용약물을 ATC code로 코드화하여 분류, 제시하였다. 시험 참여 2주 전부터 약물을 투약하지 않은 경우가 59명(88.06%)으로 약물을 투약하였던 경우보다 높았으며, 가장 많이 투약된 약물은 소화기와 심혈관계에 해당되는 약물이었다.

## 2. 이상반응의 평가

### 1) 묽은 변(설사)의 유병률 및 횟수(Week 1-4)

이번 연구에서는 배변 횟수가 하루 4회 이상, 또는 하루

250 g 이상의 묽은 변이 나올 때 묽은 변(설사)이라고 정의하였다. 각각의 Week 별로 묽은 변(설사)의 유병률을 조사하였는데, Week 1에서 41.28%로 가장 높았고 Week 4에서 가장 낮았으며 Week 1에서 Week 4로 진행되는 동안에 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.0001$ ) (Table 2).

Week 1-4 동안에 묽은 변(설사)이 발생한 연구대상자의 평균 묽은 변(설사)의 횟수는 Week 1에  $2.46 \pm 1.82$ 이었고, Week 4로 진행되는 동안 발생 횟수가 감소하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다( $p = 0.5667$ ) (Table 3).

### 2) *H. pylori* 제균 요법의 위장관계 이상반응의 유병률 및 증상에 대한 중증도

Week 1-4에서 각각의 Week 별로 *H. pylori* 제균 요법과 관련된 위장관계 이상반응의 유병률을 보면 Week 1에서 가장 많이 발생한 이상반응은 방귀의 횟수증가로 31.34% (21명)에서 발생하였다. Week 2에서 가장 많이 발생한 이상반응은 역시 방귀의 횟수증가로 21명(33.33%)에서 발생하였으며 Week 3, 4에서는 복부팽만감이 각각 16명(25.40%), 15명(23.81%)로 가장 많이 발생한 이상반응이었다(Table 4).

Week 1-4에서 발생한 모든 연구대상자의 *H. pylori* 제균 요법의 위장관계 이상반응의 증상에 대한 중증도를 분석하

**Table 1.** Baseline Characteristics of Study Group

	Study group (n=67)
Age (Mean±SD)	44.24±10.25
Sex (male/female)	31/36
Past disease history (%)	
Yes	44 (65.67)
No	23 (34.33)
Recent disease history (%)	
Yes	10 (14.93)
No	57 (85.07)
Medication within 2 weeks (%)	
Yes	8 (11.94)
No	59 (88.06)

**Table 2.** Incidence of Loose Stool/Diarrhea (%)

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Incidence (%)	41.28 (28/67)	22.22 (14/63)	11.11 (7/63)	9.52 (6/63)

**Table 3.** Frequency of Loose Stool/Diarrhea (%)

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Frequency (Mean±SD)	2.46±1.82	2.93±2.37	2.14±1.77	1.67±1.21

**Table 4.** Incidence of *H. pylori* Eradication Associated Gastrointestinal Side-Effects (%)

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Constipation	5 (7.46)	11 (17.46)	11 (17.46)	10 (15.87)
Bloating	19 (28.36)	18 (28.57)	16 (25.40)	15 (23.81)
Abdominal pain	10 (14.93)	8 (12.70)	8 (12.70)	5 (7.94)
Borborygmus	18 (26.87)	13 (20.63)	8 (12.70)	7 (11.11)
Flatulence	21 (31.34)	21 (33.33)	15 (23.81)	12 (19.05)
Stool frequency	19 (28.36)	15 (23.81)	6 (9.52)	4 (6.35)
Belching	13 (19.40)	18 (28.57)	15 (23.81)	7 (11.11)
Nausea	14 (20.90)	9 (14.29)	9 (14.29)	6 (9.52)

**Table 5.** Symptom Grade of *H. pylori* Eradication Associated Gastrointestinal Side-Effects (Week 1)

	Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)
Constipation	5 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Bloating	17 (89.47)	2 (10.53)	0 (0.00)
Abdominal pain	6 (60.00)	4 (40.00)	0 (0.00)
Borborygmus	15 (88.24)	2 (11.76)	0 (0.00)
Flatulence	17 (94.44)	1 (5.56)	0 (0.00)
Stool frequency	13 (81.25)	2 (12.50)	1 (6.25)
Belching	13 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Nausea	11 (84.62)	1 (7.69)	1 (7.69)

었다. Week 1에 발생한 이상반응의 증상에 대한 정도는 대부분 경증에 속하였고 연구대상군에서 중등증 이상의 증상이 나타난 가장 빈번한 이상반응은 복통으로 4명 (중등증, 40.00%)에서 발생하였다(Table 5).

Week 2, 3, 4에 발생한 이상반응의 증상에 대한 정도의 분석 결과는 Week 1과 크게 다르지 않았다.

### 3) 음주 유무 및 음주량에 따른 소그룹 분석

4주 간 연구대상자가 작성한 설문지의 내용을 토대로 음주 유무에 대한 분석을 하였다. 연구대상자가 일주일 동안 경험한 음주 횟수와 음주 시 최대 음주량을 Unit 단위로 기재하도록 하였는데(1 Unit=맥주: 500 mL, 와인 125 mL, 양주(진, 위스키, 브랜디) 25 mL (1잔), 소주 1/4병), 음주자는 4주 간 31.3-38.1%의 비율을 보였다. 음주 유무가 묶은 변(설사) 발생 비율에 영향을 주는 지를 평가하고자 음주 유무에 따른 묶은 변(설사)의 발생률을 살펴보았는데 Week 1에서의 음주 유무에 따른 묶은 변(설사)의 발생률은 음주자인 경우는 57.14% (n=12), 비음주자인 경우에는 34.78% (n=16)였지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.0852).

### 4) 병존질환 여부에 따른 소그룹 분석

병존질환을 유무에 따른 Week 1에서 묶은 변(설사)의 발생비율을 분석해 보았을 때 병존질환이 있는 경우는 40.00% (n=4), 병존 질환이 없는 경우는 42.11% (n=24)로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.9009).

## 고 찰

*H. pylori* 감염은 만성 위염 및 소화성 궤양의 중요한 인자이며, 위암 및 위의 점막 연관 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue, lymphoma MALT 림프종)의 발생과 밀접한 관련에 있다고 알려져 있다.<sup>11-16</sup> *H. pylori* 감염 치료를 위한 치료법 중 일주일 간 두 가지의 항생제(clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g 1일 2회 투여)와 위산 분비 억제제(pro-

ton pump inhibitor)를 병용하는 삼중 제균 요법이 비용, 효과 면에서 가장 우수한 *H. pylori* 표준 제균 요법으로 현재 권고되고 있으나<sup>3-6</sup> 삼중 제균 요법 시에 항생제 관련 위장관 이상반응의 발생이 주요한 부작용으로 빈번하게 나타나고 있다.<sup>7</sup>

주로 위장관 계통에서 나타나는 항생제 관련 이상반응은 특정한 원인 없이 항생제 투여 후 설사 등의 증상이 발생하는 것으로 항생제 노출 2-8일 후 장 내에 존재하는 정상 세균총의 파괴에 의해 발생한다. 정상 세균총은 대장 내에서 1,012-1,014 CFU/mL의 농도로 존재하며 비흡수 탄수화물을 발효시켜 단쇄지방산(short chain fatty acid)을 생성하는데 항생제로 인하여 정상 세균총이 줄어들어 탄수화물 발효에 이상이 생기면 장관 내 삼투압과 산도가 변해 설사가 유발된다.<sup>17</sup> 여러 항생제 중 tetracycline, aminoglycoside, macrolide, penicillin과 같은 광범위 항생제의 경우가 주로 이러한 항생제 관련 위장관 이상반응을 유발한다고 알려져 있는데<sup>18</sup> 특히 clarithromycin과 같은 macrolide계 항생제의 경우 위장관내 평활근의 수축을 증가시켜 위장관운동의 증가 및 설사와 같은 증상을 발생시킨다.<sup>19</sup>

이번 연구에서 *H. pylori* 삼중 제균 요법 후 4주간 묶은 변(설사)의 유병률은 Week 1에서 연구 대상자의 40% 이상, 횟수 2.4회 이상으로 상당히 높았는데, 이는 Tong 등<sup>20</sup>이 발표한 메타 분석(meta analysis)에서의 38.5%와 거의 같은 결과를 보여주고 있었으며, Week 1에 발생한 설사를 포함한 위장관 이상반응의 증상에 대한 중증도를 분석한 결과는 대부분 경증에 해당되었다. 본 연구에서 연구대상군의 *H. pylori* 제균 요법에 대한 평균 투약 순응도는 90.87±18.22%로 나타나 기존의 연구들과 차이를 보였는데, 이는 이번 연구가 작은 규모의 단일 연구군만을 대상으로 시행한 연구였기 때문이라고 생각된다. Cremonini 등<sup>21</sup>에 의하면 대부분의 위장관 이상반응이 *H. pylori* 제균 요법 초기에 발생하였고, 정장제를 투여한 환자군이 투여하지 않은 환자군에 비해서 유의하게 설사 등의 위장관 이상반응이 적었으며 투약 순응도가 더 높았다. 이번 연구에서도 위장관 이상반응이 주로 제균 요법 초기인 Week 1에서 발생하였던 것으로 미루어 볼 때 *H. pylori* 제균 요법 후 발생하는 위장관 이상반응의 정도가 비록 경미하지만 치료약의 투여 빈도, 기간과 함께 환자의 투약 순응도에 영향을 주어 소화 불량 등의 증상을 가진 *H. pylori* 감염 환자에서 치료 실패의 위험성과 항생제 내성 균주 발생의 가능성을 높일 수 있기 때문에<sup>8,22</sup> *H. pylori* 제균 요법 시 위장관 이상반응에 대한 예방과 치료에 대한 제고가 있어야 할 것이다.

현재 이러한 항생제 관련 위장관 이상반응에 대한 예방과 치료로 여러가지 치료법이 연구되고 있다. *C. difficile* 감염인 경우 치료 항생제로 metronidazole, vancomycin 등이 사용

되고 있으며, cholestyramine과 같은 toxin binding agent는 *C. difficile* 독소와 결합하여 체외로 배출시켜 장 내 정상 세균총의 불균형을 회복시키는데 사용되기도 한다.<sup>17</sup> 또한 *C. difficile* toxin A에 대한 면역 글로불린 생성이 적을수록 위장관 이상반응의 증상이 재발률이 높아지는데, 전격 감염이나 재발 감염에서 다른 치료법에 반응하지 않는 경우 면역 글로불린 치료가 시도되고 있고 일부에서 좋은 반응을 보이고 있다.<sup>23</sup> Fecal bacteriotherapy는 정상인의 건강한 장 내 상재균을 이식하여 정상 세균총을 회복시키면, *C. difficile*을 제거할 수 있다는 이론을 바탕으로 하여 건강한 성인의 변을 관장 또는 비위관을 통해 주입하는 방법으로 최근에 연구되고 있다.<sup>24,25</sup> 항생제 관련 위장관 이상반응에 대한 예방이나 치료로써 정장제(probiotics)는 잠재적인 병원성 세균의 과다 증식을 조절하는데 효과적인 제제로 항생제 관련 위장관 이상반응의 발생을 예방하거나 낮추는데 도움이 될 수 있다.<sup>26</sup> 체 내에 존재하는 정장제인 *Lactobacillus casei* sps. *rhamnosus* (*Lactobacillus* GG)의 경우 여러 위장관 이상반응을 예방하고 치료하는데 효과적이라고 알려져 있다.<sup>27</sup> *H. pylori* 삼중 제균 요법에 *Lactobacillus* GG를 병용 투여하여 항생제 관련 위장관 이상반응에 대한 억제 연구에서 설사, 구역, 미각 장애 등의 증상은 *Lactobacillus* GG 제제 병용 투여 군에서 유의하게 감소하였으며, 전반적인 치료 내성 또한 *Lactobacillus* GG 제제 병용 투여 군에서 유의하게 좋은 결과를 나타내었다.<sup>28</sup> 또 다른 연구에서 정장제인 *Bacillus clausii*의 병용 투여로 *H. pylori* 삼중 제균 요법의 부작용 발현 비율이 유의하게 낮게 나타났다.<sup>29</sup> 항생제 관련 위장관 이상반응의 치료나 예방을 위한 정장제의 사용이 아직까지 크게 고려되고 있지 않지만 그 원인이 정상 세균총의 불균형에서 기인하고 있으며 metronidazole이나 vancomycin 등의 기존 약제에 잘 반응하지 않는 *C. difficile* 감염 환자에게 정상인의 장 내 세균총을 주입하였을 때 효과가 있다는 연구 결과로 미루어 볼 때 정장제의 유용성에 대하여 앞으로 좀 더 다양한 연구가 필요하다. 또한 이번 연구는 하나의 연구 대상군에서 위장관 이상반응의 증상 발현 정도만을 관찰한 것으로 *H. pylori* 삼중 제균 요법 시에 정장제 등을 함께 투여하는 경우 투여하지 않았을 때와 비교해서 제균 성공률을 어느 정도 더 높일 수 있는지 등에 대하여 추가적인 연구가 필요하다.

결론으로 여러 소화기계 질환의 유발인자인 *H. pylori* 균은 일주일 동안 두 가지의 항생제(clarithromycin, amoxicillin)와 위산 분비 억제제(proton pump inhibitor)를 병용하는 삼중 제균 요법으로 치료하지만 부작용으로 항생제 관련 위장관 이상반응이 흔히 나타난다. 이는 환자의 복약 순응도를 떨어뜨리고 항생제 내성 균주의 발생 가능성을 높여 결국은 치료 실패의 위험성을 높리게 된다. 따라서 *H. pylori*

삼중 제균 요법 시에 발생하는 항생제 관련 위장관 이상반응을 예방하고 치료할 수 있는 여러가지 치료법들에 대하여 앞으로 국내에서 다양한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목적:** 현재 만성 위염 및 소화성 궤양 등과 같은 여러 소화기계 질환의 유발 인자인 *H. pylori* 감염의 치료로 일주일 간 두 가지의 항생제(clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g 1일 2회 투여)와 위산 분비 억제제(proton pump inhibitor)를 병용하는 삼중 제균 요법이 비용, 효과 면에서 가장 우수한 *H. pylori* 표준 제균 요법으로 현재 권고되고 있다. 하지만 삼중 제균 요법 시에 항생제 관련 위장관 이상반응의 발생이 주요한 부작용으로 빈번하게 나타나고 있어 이번 연구에서는 이에 대하여 알아 보고자 하였다. **대상 및 방법:** 2005년 9월부터 2006년 3월까지 서울대학교 보라매병원을 방문하여 진료를 받은 환자 중에서 13C-urea breath test, 조직검사, campylobacter-like organism (CLO) test 중 하나를 통해 *H. pylori* 양성인 만 18세 이상, 65세 미만의 환자를 대상으로 하였다. 연구대상자로 선택된 환자들은 연구대상 포함 시 항생제 관련 위장관 이상반응의 유형과 강도, 전반적인 내약성에 관한 설문지를 스크리닝하였고 7일 간 *H. pylori* 제균 요법(rabeprazole 10 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g 1일 2회 투여)을 실시하였다. *H. pylori* 제균 요법 시작 후 1주와 4주에는 외래를 방문하여 작성하였고 2주, 3주에는 전화상담을 통하여 질문지 작성에 대하여 확인하였다. 연구대상자로부터 얻어진 자료는 IIT 형태로 분석을 하였다. **결과:** 묶은 변(설사)의 발생 비율은 Week 1에서 41.28%로 가장 높았고 Week 4에서 가장 낮았으며 Week 1에서 Week 4로 진행되는 동안에 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.0001$ ). 묶은 변(설사)의 발생 횟수는 Week 1에서  $2.46 \pm 1.82$ 회였고, Week 4로 진행되는 동안 감소하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다( $p = 0.5667$ ). 그 외의 *H. pylori* 제균 요법과 관련된 위장관계 이상반응의 발생 비율을 보면 Week 1, Week 2에서 가장 많이 발생한 이상반응은 방귀의 횟수 증가로 각각 21명(31.34%), 21명(33.33%)에서 발생하였으며 Week 3, 4에서는 복부팽만감이 각각 16명(25.40%), 15명(23.81%)에서 발생하였다. Week 1에 발생한 이상반응의 증상에 대한 정도는 대부분 경증에 속하였고 연구대상군에서 중등증 이상의 증상이 나타난 가장 빈번한 이상반응은 복통으로 4명(중등증, 40.00%)에서 발생하였다. 음주 유무와 병존질환을 유무에 따른 묶은 변(설사)의 발생률을 모두 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $p = 0.0852$ ,  $p = 0.9009$  respectively). **결론:** *H. pylori* 삼중 제균 요법의 부

작용으로 항생제 관련 위장관 이상반응이 흔히 나타나며 대부분이 경증이나 치료약의 투여 빈도, 기간과 함께 환자의 복약 순응도에 영향을 주어 소화 불량 등의 증상을 가진 *H. pylori* 감염 환자에서 치료 실패의 위험성과 항생제 내성 균주 발생의 가능성을 높일 수 있다. 따라서 *H. pylori* 균 삼중제균 요법 시에 발생하는 항생제 관련 위장관 이상반응을 예방하고 치료할 수 있는 여러 가지 치료법들에 대하여 앞으로 국내에서 다양한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

**색인단어:** *H. pylori* 제균 요법, 항생제, 이상반응

### 참고문헌

- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1997;41:8-13.
- Danese S, Armuzzi A, Romano A, et al. Efficacy and tolerability of antibiotics in patients undergoing *H. pylori* eradication. Hepatogastroenterology 2001;48:465-467.
- Cammarota G, Cannizzaro O, Ojetti V, et al. Five-day regimens containing ranitidine bismuth citrate plus high-dose clarithromycin and either amoxycillin or tinidazole for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:73-77.
- Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A, et al. Efficacy of a multi-step strategy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:79-83.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-781.
- 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.
- de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? Scand J Gastroenterol 1995;30:401-407.
- Adamsson I, Nord CE, Lundquist P, Sjöstedt S, Edlund C. Comparative effects of omeprazole, amoxycillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients. J Antimicrob Chemother 1999;44:629-640.
- Nord CE, Heimdahl A, Kager L. Antimicrobial induced alterations of the human oropharyngeal and intestinal microflora. Scand J Infect Dis Suppl 1986;49:64-72.
- de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring *Helicobacter pylori* treatment regimens. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:641-643.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-1131.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 1991;325:1132-1136.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
- Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol 2007;41:548-558.
- Cremonini F, Gasbarrini A, Armuzzi A, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori*-related diseases. Eur J Clin Invest 2001;31:431-437.
- Armuzzi A, Gasbarrini A, Gabrielli M, Cremonini F, Anti M, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Ann Ital Chir 2001;72:5-11.
- Park HS, Han DS. Management of antibiotics-associated diarrhea. Korean J Gastroenterol 2009;54:5-12.
- Arai T, Matsumoto J, Odajima H, Shimojo H, Kosugi H, Kondo T. A clinical study of antibiotic-associated acute hemorrhagic colitis, with special reference of *Clostridium difficile*. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1985;82:78-85.
- Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992;44:117-164.
- Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:155-168.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2002;97:2744-2749.
- Peura D. *Helicobacter pylori*: rational management options. Am J Med 1998;105:424-430.
- Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *clostridium difficile*-associated diarrhea. Am J Infect Control 2007;35:131-

- 137.
  24. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:475-483.
  25. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:632-633.
  26. Lewis SJ, Freedman AR. Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:807-822.
  27. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:509-515.
  28. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-169.
  29. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181-1188.
-