

ORIGINAL ARTICLE

# 10일간의 동시치료가 10일간의 순차치료보다 헬리코박터 파일로리 제균율이 우월하다

김수영, 박동균, 권광안, 김경오, 김윤재, 정준원

가천대 길병원 소화기내과

## Ten Day Concomitant Therapy Is Superior to Ten Day Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication

Su Young Kim, Dong Kyun Park, Kwang An Kwon, Kyoung Oh Kim, Yoon Jae Kim and Jun Won Chung

Department of Gastroenterology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

**Background/Aims:** Because the efficacy of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication has declined, new regimens such as sequential therapy (ST) and concomitant therapy (CoCTx) have been introduced. The aim of this study was to compare the efficacy of 10-day ST and 10-day CoCTx for *H. pylori* eradication.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 316 patients with proven *H. pylori* infection. They were assigned to one of 2 regimens; ST (n=191) consisted of, lansoprazole 30 mg and amoxicillin 1 g for 5 days followed by lansoprazole 30 mg, metronidazole 500 mg, and clarithromycin 500 mg for 5 days, and CoCTx (n=125) consisted of lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1 g, metronidazole 500 mg, and clarithromycin 500 mg for 10 days. All drugs were administered twice a day. Bacterial eradication was checked by using a <sup>13</sup>C-urea breath test at least 4 weeks after completion of treatment.

**Results:** The mean age and male to female ratio was 51.74 and 1.03, respectively. Baseline characteristics were not different in both groups. Ten day CoCTx group (94.4%, 118/125) showed better eradication rate than ST group (82.2%, 157/191) (p=0.002). Drug compliances were not statistically different between the two groups (p=0.19). Side effects were more frequently reported in the CoCTx group than in the ST group (p=0.03).

**Conclusions:** Ten-day CoCTx was superior to ST in terms of eradicating *H. pylori* infection. Although the CoCTx producing more side effects than ST, CoCTx can be thought to be a promising alternative to ST as a treatment regimen for *H. pylori* eradication. (Korean J Gastroenterol 2014;64:260-267)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Eradication; First-line regimen

## 서론

*Helicobacter pylori*는 그람 음성균으로 세계 인구의 50% 이상에서 감염되어 있고 사람의 위 점막에 기생하면서 만성위염과 소화성 궤양, 위 변연부 B세포 림프종 및 위암을 일으킨다.<sup>1,2</sup> *H. pylori* 제균 치료는 소화성 궤양의 재발 억제와 출혈 발생을 감소시키며 위 변연부 B세포 림프종의 관해를 유도하

고, 조기위암의 내시경 치료 후 재발률을 낮추는 것으로 입증되어 있고 이에 적응증이 되는 환자에 대해서 *H. pylori* 제균 치료를 권고하고 있다.<sup>3-5</sup> 전 세계적으로 *H. pylori* 제균 치료에 있어 proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin, amoxicillin 또는 metronidazole로 구성된 삼제요법을 1차 치료로 권하고 있으며 2013년도에 개정된 국내 진료지침에서도 삼제요법을 1차 치료로 권고하고 있다.<sup>6</sup> 그러나 삼제요법

Received August 7, 2014. Revised September 17, 2014. Accepted September 24, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정준원, 405-760, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대 길병원 소화기내과

Correspondence to: Jun Won Chung, Department of Gastroenterology, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-8930, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: drgreen@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

에 의한 제균율은 항생제 내성, 기저 질환, 부적절한 약제 순응도, 약물 부작용 등으로 인해 국내외에 있어서 점차 감소하고 있는 추세이다.<sup>7,8</sup> 특히 clarithromycin에 대한 항생제 내성의 증가가 제균율 감소의 중요한 원인이 되고 있으며 이로 인해 새로운 1차 요법이 필요한 상황이다.<sup>9</sup>

표준 삼제요법의 제균율 감소에 대한 대안으로 PPI와 세 가지 항생제를 사용하는 형태의 치료가 시도되고 있으며, 대표적으로 순차치료(sequential therapy)와 동시치료(concomitant therapy)가 존재한다.<sup>10</sup> 순차치료는 2000년도 이탈리아에서 처음 제시된 방법으로 첫 5일간은 amoxicillin과 PPI를 투여하고, 이후 나머지 5일간은 clarithromycin, metronidazole과 PPI를 투여하는 방법으로서 이전의 삼제요법에 비해서 향상된 제균율을 보여주었다.<sup>11,12</sup> 하지만 국내에서의 순차치료의 제균율은 외국에 비해 제균율이 낮게 나타났으며 약제 복용의 복잡성으로 인해 약제 순응도가 떨어진다는 보고들이 있었다.<sup>13,14</sup> 동시치료는 1998년 일본과 독일에서 처음 소개된 방법으로 bismuth 비포함 사제요법(non-bismuth quadruple therapy)라고도 불려지는데 PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 동시에 투약하는 방법이다.<sup>15,16</sup> 최근 보고된 메타분석의 intention to treat (ITT) 및 per protocol (PP) 분석에서 동시치료가 표준 삼제요법보다 우수한 제균율을 보여주는 것으로 나타났다.<sup>17</sup>

순차치료와 동시치료의 제균율 비교에 대해서는 국내외에서 몇몇 연구들이 보고되고 있는데 모든 연구에서 두 군 간의 *H. pylori* 제균율, 약제 부작용 및 순응도에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.<sup>8,18-20</sup> 국내의 *H. pylori* 감염 및 치료약제에 대한 항생제 내성 빈도가 점차 높아지고 있는 상황에서 상기 두 요법 중 어떠한 방법의 제균율이 더 높은지에 대한 추가적인 연구가 필요한 상황이다.<sup>21</sup> 이에 저자들은 최근 3년간 한 대학병원에서 *H. pylori* 제균 치료를 한 환자들을 대상으로 순차치료 및 동시치료의 제균율 및 약제 순응도, 부작용 등을 비교하였으며 제균율에 영향을 주는 인자들도 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2010년 11월부터 2013년 1월까지 가천대 길병원을 내원하여 상부 위장관 내시경을 통한 급속요소분해효소검사(HP kit; Chong Kun Dang Bio, Seoul, Korea)나 조직검사 및 Giemsa staining에서 *H. pylori* 감염이 처음으로 확인된 소화성 궤양, 위염 및 위 용종, 조기 위암으로 내시경 점막하 절제술을 받았던 환자들 중 10일간의 제균 치료를 마치고 4주 후 <sup>13</sup>C-요소호기검사를 시행한 환자들 357명의 의무기록을

후향적으로 분석하였다. 치료 시행 후 제균 여부를 확인할 수 없었던 환자(41명)는 대상에서 제외하고 총 316명의 환자를 분석하였다. 이번 연구는 가천대 길병원 임상연구윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. GBIRB 2014-200).

## 2. 방법

### 1) *H. pylori* 제균 요법

*H. pylori* 제균 치료로 순차치료와 동시치료를 사용하였다. 순차치료는 lansoprazole (lansoprazole fast disintegrating tablet, 30 mg, 하루 2회; Takeda Pharmaceuticals Korea, Seoul, Korea/Jeil Pharmaceutical, Seoul, Korea)과 amoxicillin (1 g, 하루 2회; Chong Kun Dang Pharmaceutical, Seoul, Korea)을 5일간 투여 후 lansoprazole (30 mg, 하루 2회), metronidazole (500 mg, 하루 2회; CJ Cheiljedang, Seoul, Korea), clarithromycin (500 mg, 하루 2회; Korean Drug, Seoul, Korea)을 이어서 5일간 투여하였다. 동시치료는 lansoprazole (30 mg, 하루 2회), amoxicillin (1 g, 하루 2회), metronidazole (500 mg, 하루 2회), clarithromycin (500 mg, 하루 2회)을 10일간 투여하였다. 전체 복용해야 할 약의 90% 미만을 복용한 경우를 불충분한 약제 순응도로 정의하였다.

### 2) *H. pylori* 감염의 판정

<sup>13</sup>C-요소호기검사(UBiT-IR 300/<sup>13</sup>C-Urea breath test system; Otsuka, Tokyo, Japan) 중 양성으로 나타나거나, 상부 위장관 내시경검사를 통한 조직검사로 급속요소분해효소검사에서 양성으로 나타나거나, 조직 검체 Giemsa 염색을 통해 *H. pylori*를 발견한 것 중 어느 한 가지라도 양성이면 *H. pylori* 감염 양성으로 판정하였다.

### 3) 제균 판정

치료 후의 제균 판정은 적어도 2주 이상 PPI를 중단한 후 제균 치료 종료 4주 후에 시행한 <sup>13</sup>C-요소호기검사(UBiT-IR 300/<sup>13</sup>C-Urea breath test system)를 이용하였고 양성(cutoff value: 4.0‰) 인 경우 제균 실패로 정의하였다.

## 3. 통계 분석

통계처리는 윈도우용 SPSS 소프트웨어 ver. 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 사용하였고 비연속 변수는 Pearson's chi-square test를 이용하였으며, 연속형 변수에 대해서는 independent sampled t-test를 시행하였다. 제균 실패율과 임상 인자의 관계를 알기 위해 단변량 회귀분석 후에 유의한 변수들에 대해서 stepwise regression analysis를 통해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자 분석

약을 복용한 환자는 전체 316명이었고 이들의 평균 나이는  $52.0 \pm 12.1$ 세였으며 남자가 160명(50.6%), 남녀 비는 1.03이었다. 양 군 간의 연령, 남녀 비, 체질량지수, 흡연력 같은 기본변수에서 유의한 차이는 없었으나 내시경 소견에서는 유의한 차이가 있었다( $p=0.002$ ) (Table 1).

### 2. *H. pylori* 치료에 있어 순차치료와 동시치료의 제균율, 부작용, 순응도의 비교

*H. pylori* 제균요법 후 순차치료군(82.2%, 157/191)보다 동시치료군(94.4%, 118/125)이 통계적으로 유의하게 높은 제균율을 보여주었다( $p=0.002$ ) (Table 2). 치료받은 전체 환자 중 34.8% (110/316)에서 부작용이 나타났으며 순차치료와 동시치료에서 각각 29.8% (57/191), 42.4% (53/125)로 동시치료에서 부작용의 발생이 통계적으로 더 유의하게 높게 나타났다( $p=0.022$ ). 부작용의 종류로 순차치료군과 동시치료군으로 나누어 볼 때 미각변화(9.9% vs. 19.2%,  $p=0.019$ )가 동시치료군에서 유의하게 높게 나타났으며 피부발진(3.1% vs. 0.0%,  $p=0.045$ )과 전신 쇠약감(6.8% vs. 1.6%,  $p=0.033$ )은 순차치료군에서 유의하게 높게 나타났다. 설사, 오심, 복통, 두통은 양 치료군 간에 차이가 없었으며 부작용으로 인해 제균 치료를 조기에 중단한 환자는 없었다(Table 3).

전체 환자 중 16명을 제외한 나머지 모든 환자들은 복용해야 할 약제의 90% 이상을 복용하여 충분한 약제 순응도를 보여주었다. 순차치료군과 동시치료군에 대한 약제 순응도를 각각 비교하여 보면 96.3% (184/191), 92.8% (116/125)의 약

**Table 1.** Demographic Data and Endoscopic Findings of Two Patient Groups

Variable	Sequential therapy (n=191)	Concomitant therapy (n=125)	p-value
Age (yr)	50.7±11.3	53.7±13.2	0.268
Male (male/female)	98/93	62/63	0.766
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7±3.1	23.5±3.1	0.509
Smoking	37 (19.4)	22 (17.6)	0.693
Endoscopic finding			0.002
Peptic ulcer	114 (59.7)	49 (39.2)	
EGC (after ESD)	8 (4.2)	13 (10.4)	
Gastritis, gastric polyp	69 (36.1)	63 (50.4)	
Peptic ulcer stage			0.226
Active stage	25 (21.9)	17 (34.7)	
Healing stage	23 (20.2)	9 (18.4)	
Scar stage	65 (57.9)	23 (46.9)	

Values are presented as mean±SD, number only, or n (%).

EGC, early gastric cancer; ESD, endoscopic submucosal dissection.

제 순응도를 보여주고 있으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.190$ ).

### 3. *H. pylori* 순차 및 동시치료 실패 환자에서 2차 치료 제균율

1차 제균 치료에 실패한 41명 중 16명이 2차 제균 치료를 받기로 하였는데 이중 14명은 순차치료를 받았던 군이고 2명은 동시치료를 받았던 군에 속한 환자였다. 2차 치료로 사용한 용법은 bismuth (300 mg, 하루 4회; Green Cross, Seoul, Korea), metronidazole (500 mg, 하루 3회), tetracycline (500 mg, 하루 4회; Chong Kun Dang Pharmaceutical), pantoprazole (40 mg, 하루 2회; Takeda Pharmaceuticals Korea)로 일주일간 치료하였다. 2차치료를 받은 전체 환자 중 2명(12.5%) 이 불충분한 약제 순응도를 보였으며 2차 제균 치료를 받은 순차치료군에서 13명(92.9%), 동시치료군에서 1명(50%)이 2차 제균 치료가 성공하였다.

### 4. *H. pylori* 치료에 있어 제균율에 영향을 미치는 인자들

*H. pylori* 치료에 있어 제균 실패의 위험요인으로 성별, 나이, 체질량지수, 흡연, 내시경 소견, 위궤양의 단계, 제균 요법의 종류, 약제 순응도를 분석하였고 결과는 다음과 같았다 (Table 4). 단변량 분석에서 성별, 60세 이상의 고령, 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 체질량지수, 내시경 소견, 위궤양의 단계들은 제균 실패의 위험요인이 아니었다. 하지만 흡연자에 비해 비흡연자인 경우, 동시치료에 비해 순차치료를 받은 경우, 순응

**Table 2.** Comparison on Major Outcomes between Sequential Therapy and Concomitant Therapy

Variable	Sequential therapy (n=191)	Concomitant therapy (n=125)	p-value
Eradication rate	157 (82.2)	118 (94.4)	0.002
Adverse events	57 (29.8)	53 (42.4)	0.022
Compliance	184 (96.3)	116 (92.8)	0.190

Values are presented as n (%).

**Table 3.** Adverse Events during Sequential Therapy and Concomitant Therapy

Variable	Sequential therapy (n=191)	Concomitant therapy (n=125)	p-value
Abdominal pain	13 (6.8)	8 (6.4)	0.887
Diarrhea	18 (9.4)	10 (8.0)	0.693
Nausea	18 (9.4)	12 (9.6)	0.958
Taste disturbance	19 (9.9)	24 (19.2)	0.019
Headache	8 (4.2)	2 (1.6)	0.199
Skin rash	6 (3.1)	0 (0.0)	0.045
General weakness	13 (6.8)	2 (1.6)	0.033
Overall	57 (29.8)	53 (42.4)	0.022

Values are presented as n (%).

**Table 4.** Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Eradication Failure

Variable	Data, n (%)	Univariate		Multivariate	
		OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Gender					
Male	160 (50.6)	1 (reference)		1 (reference)	
Female	156 (49.4)	1.93 (0.98-3.80)	0.054	1.30 (0.62-2.71)	0.492
Age (yr)					
< 60	234 (74.1)	1 (reference)			
≥ 60	82 (25.9)	1.39 (0.68-2.86)	0.367		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
< 25	219 (69.3)	1 (reference)			
≥ 25	97 (30.7)	0.70 (0.33-1.49)	0.348		
Smoking					
Yes	59 (18.7)	1 (reference)		1 (reference)	
No	257 (81.3)	5.10 (1.20-21.80)	0.015	5.30 (1.20-23.44)	0.028
Endoscopic findings					
PU	163 (51.6)	1 (reference)			
Others <sup>a</sup>	153 (48.4)	1.02 (0.53-2.00)	0.960		
Peptic ulcer stage					
S	89 (54.6)	1 (reference)			
A+H	74 (45.4)	1.11 (0.44-2.78)	0.827		
Eradication regimen					
Concomitant	125 (39.6)	1 (reference)		1 (reference)	
Sequential	191 (60.4)	3.65 (1.56-8.52)	0.002	5.06 (1.98-12.91)	0.001
Compliance					
Good	300 (94.9)	1 (reference)		1 (reference)	
Poor	16 (5.1)	6.09 (2.13-17.39)	<0.001	8.99 (2.73-29.53)	<0.001

PU, peptic ulcer; S, scar stage; A, active stage; H, healing stage.

<sup>a</sup>Early gastric cancer (after endoscopic submucosal dissection) + gastritis + gastric polyp.

도가 좋은 경우에 비해 순응도가 좋지 않은 경우는 제균 실패의 위험인자로 확인이 되었다.

Stepwise regression analysis를 사용한 다변량 분석에서 비흡연자가 흡연자보다 제균 실패의 위험이 높았고(OR 5.30, 95% CI 1.20-23.44;  $p=0.028$ ) 순차치료를 받은 환자가 동시치료를 받은 환자보다 제균 실패의 위험이 높았으며(OR 5.06, 95% CI 1.98-12.91;  $p=0.001$ ), 약제 순응도가 좋지 않은 군이 좋은 군에 비해서 제균 실패의 위험이 높은 것으로 확인이 되었다(OR 8.99, 95% CI 2.73-29.53;  $p<0.001$ ).

## 고 찰

이번 연구에서는 순차치료군은 82.2%, 동시치료군은 94.4%의 제균율을 보였으며 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. 또한 *H. pylori* 제균 실패에 대한 위험인자로서 동시치료를 비해 순차치료의 위험도가 5.06 (95% CI 1.98-12.91)로 높게 나타난 것을 알 수 있었다. 표준 삼제요법과 다른 치료법들의 치료 효과에 대한 연구는 많이 발표되었으나 순차치료와 동시치료의 제균율 비교에 대한 연구는 매우 적은 편이다. 2010년 대만의 3개 병원에서 232명의 환자들을 대상으로 시

행한 연구에 따르면 각각 10일간의 순차치료와 동시치료의 제균율이 ITT 분석에서 92.3%, 93% ( $p=0.83$ )로, PP 분석에서 93.1%, 93.0% ( $p=0.99$ )로 차이가 없는 것으로 나타났다.<sup>22</sup> 2012년 대만에서 169명의 환자를 대상으로 lansoprazole을 기반으로 한 각각 10일간의 순차치료와 동시치료의 제균율을 분석하였으며 ITT 분석에서 80.0% (68/85), 88.1% (74/84) ( $p=0.27$ )로, PP 분석에서 85.3% (64/75), 94.6% (70/74) ( $p=0.60$ )로 동시치료가 제균율이 더 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.<sup>19</sup> 2013년 국내에서 164명의 환자들을 대상으로 2주간의 순차치료와 2주간의 동시치료의 제균율을 비교한 연구에서는 각각 ITT 분석에서 75.6%, 80.8%로, PP 분석에서 76.8%, 81.3%로 나타났으며 통계적으로 차이는 없었다.<sup>8</sup> 2014년에 스페인에서 발표된 전향적 무작위 임상 연구에서 338명의 환자를 대상으로 각각 10일간의 순차치료와 동시치료의 제균율을 비교하였고 ITT 분석에서 81%, 87% ( $p=0.15$ )로, PP 분석에서 86%, 91% ( $p=0.131$ )로 통계적으로 차이는 없었으며 동시치료가 순차치료에 비해 성공적인 제균율에 대한 OR이 1.54 (95% CI 0.85-2.78)로 유의미하지 않게 나타났다.<sup>18</sup> 이번 연구에서 동시치료가 순차치료에 비하여 제균율이 높게 나타난 이유는 국내의 항생제 내성

증가에 따른 영향이 클 것으로 생각된다. 국내의 한 연구에 따르면 2009년부터 2012년 사이에 *H. pylori*의 clarithromycin에 대한 내성률은 7.0%에서 16.0%로, metronidazole에 대한 내성률은 45.1%에서 56.3%로 증가하였으며 다제내성균 또한 16.9%에서 23.4%로 증가한 양상을 보였다.<sup>23</sup> 국외의 다른 연구들에서는 clarithromycin과 metronidazole에 대해 동시에 항생제 내성이 있는 경우 순차치료의 제균율은 감소시키나 동시치료의 제균율에는 영향을 미치지 못하는 것으로 보고되었다.<sup>19,22</sup> 따라서 이전까지의 연구들에서 순차치료와 동시치료의 제균율이 통계적인 차이가 없는 것으로 나타난 것과 달리 이번 연구에서는 국내의 항생제 내성률 변화로 인해 동시치료가 순차치료보다 제균율이 더 높게 나타난 것으로 생각된다.

현재까지 순차치료는 표준 삼제요법보다 더 높은 제균율을 보이고 있다. 그 이유로는 첫째, clarithromycin을 포함한 표준 삼제요법에 있어 제균율은 위강 내 세균 밀도에 영향을 받는데 밀도가 낮을수록 높은 제균율을 획득하는 것으로 알려져 있다.<sup>24,25</sup> 순차치료는 초기 amoxicillin을 병합한 이제요법으로 위강 내 세균 밀도를 낮추고, 이후 투여되는 clarithromycin, PPI, metronidazole의 효과를 향상시킨다.<sup>24,26,27</sup> 둘째, *H. pylori*는 유출채널(efflux channel)을 통해 항생제를 세균 밖으로 빠르게 이동시켜 항생제가 리보솜에 결합하는 것을 방해한다.<sup>27,28</sup> 초기 사용되는 amoxicillin이 유출채널을 약화시켜 이후에 투여되는 clarithromycin의 효과를 향상시키고 내성을 억제시킨다.<sup>27,28</sup> 그러나 국내에서 순차치료의 제균율은 외국에 비해 낮은 수치를 보여주고 있는데 이는 항생제 내성의 지역적인 특성으로 생각할 수 있으며, 특히 clarithromycin과 metronidazole에 동시 내성을 보이는 비율이 외국에 비해 상대적으로 높기 때문에 이러한 동시 내성이 있을 경우 치료 실패 확률은 높아진다고 볼 수 있다.<sup>13,29-31</sup> 따라서 국내에서 표준 삼제요법 대신에 순차치료를 바로 적용하여 사용하기에는 아직 부족한 부분이 있으며 용량 및 기간의 변화에 대해 추가적인 연구가 필요하다.

동시치료는 순차치료의 비교적 낮은 제균율 및 투약의 복잡성에 대한 대안으로 최근 주목받고 있는 치료 방법 중의 하나이다. 동시치료 역시 순차치료와 마찬가지로 표준 삼제요법보다 제균율이 높게 나타났으며 일부 연구에서는 동시치료에 관하여 3-5일간 치료한 군보다 7-10일간 치료한 군이 더 좋은 제균율을 보였다.<sup>17,32</sup> 이러한 이유에 대해서는 치료기간이 길수록 metronidazole에 대한 내성을 극복할 수 있으며 동시치료시 항생제 내성 출현이 감소하기 때문인 것으로 추정한다.<sup>17,32</sup> 또한 clarithromycin 내성이 15-20% 이상에서도 우선적으로 동시치료를 권고하고 있다.<sup>22,33</sup> 그러나 동시치료 역시 metronidazole 내성이 있을 경우 제균율에 대한 구체적인 연구는 이

루어지지 않았으며 또 다른 연구에서는 clarithromycin과 metronidazole의 동시 내성이 있는 경우에는 제균율이 감소할 수도 있다는 내용이 발표되었다.<sup>29</sup> 따라서 앞으로도 동시치료와 항생제 내성에 관한 연구가 지속적으로 필요할 것이다.

최근 발표된 메타 분석들에서 순차치료는 표준 삼제요법에 비해 부작용의 차이는 없는 것으로 나타났다.<sup>12,34</sup> 2013년도에 발표된 연구에서 동시치료의 부작용은 35.6%, 표준 삼제요법의 부작용은 25.2%로 동시치료에서 부작용이 더 많은 나타난다는 보고가 있으나 주로 경미한 부작용들이었고 통계적으로도 유의한 차이는 보여주지는 못하였다.<sup>35</sup> 순차치료와 동시치료의 부작용에 관해 최근 발표된 국내외의 연구들을 보면 순차치료에 비해 동시치료가 부작용이 좀 더 빈번하다는 보고가 있으나 미각 변화, 설사 같은 비교적 경미한 부작용이었으며 통계적으로도 양 치료군에서 차이는 존재하지 않았다.<sup>8,18</sup> 이번 연구가 이전에 발표된 연구들과 다른 점은 통계적으로 유의하게 동시치료(42.4%)가 순차치료(29.8%)에 비해 부작용이 더 많이 발생한 점이다. 또한 동시치료에서 더 많이 나타난 부작용의 대다수는 미각 변화 같은 경미한 부작용이었으나 피부 발진이나 전신 쇠약감 같은 부작용은 오히려 순차치료군에서 높게 발생하였다. 이번 연구에서 약제 순응도를 복용할 약물의 90% 이상을 복용해야 적합한 순응도라 판단한 근거는 이전의 메타 분석 및 최근 연구들에서 제시된 기준을 참조하였다.<sup>8,36,37</sup> 약제에 대한 순응도는 이전에 발표된 연구들과 마찬가지로 이번 연구에서도 순차치료와 동시치료 모두 약제 순응도의 차이가 존재하지 않았다.<sup>8,18</sup>

이번 연구에서 PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole을 이용한 사제요법으로 제균에 실패한 환자들에 대해 2차 제균 요법을 시행하였고 그 중 87.5% (14/16명)가 제균에 성공하였다. 이는 이전에 우리나라에서 보고된 2차 제균율인 81-85%와 비슷한 정도이다.<sup>38</sup> 그러나 현재까지 순차치료와 동시치료 모두에서 제균 실패시에 대한 2차 제균 요법이 명확히 확립되어 있지는 않다.<sup>20</sup> 현재 3차 제균 요법으로 시도되고 있는 fluoroquinolone, rifabutin같은 추가적인 항생제 사용 및 CYP2C19 다형성 검사를 통한 항생제 내성에 따른 치료도 고려하여 볼 수는 있으나 각 약제들에 대한 내성균 발현, 골수 억제 같은 약제 부작용, 국내의 높은 결핵 유병률, 검사 진행의 어려움 등의 이유로 제한적으로 사용을 고려해 볼 수 있으며 앞으로도 지속적인 연구가 필요한 부분이다.<sup>6</sup>

현재까지 제균에 영향을 미치는 인자로 약제 감수성, 환자 순응도, 나이, 성별, 흡연 등이 알려져 있으며 이번 연구에서도 *H. pylori* 제균에 영향을 미치는 요인을 추가적으로 살펴 보았다. 환자의 치료에 대한 순응도는 제균율에 영향을 주는 중요한 임상 요인이다. 이전 연구에서 보고된 것처럼 이번 연구에서도 순응도가 감소할수록 *H. pylori* 제균 실패의 위험도

역시 증가하는 것으로 나타났다.<sup>39</sup> 성별은 *H. pylori* 제균 치료에 큰 영향을 미치지 않는 인자로 보고되었으나 2013년에 보고된 국내 연구에서는 동시 치료군에 있어서 남성이 여성에 있어 제균 실패율이 더 높은 것으로 나타나고 있다.<sup>8,40</sup> 이번 연구에서 성별에 따른 제균율의 차이는 존재하지 않았다. 소화성 궤양의 유무가 제균율에 미치는 영향에 대해서는 위궤양으로 인해 위산분비가 감소되어 위내 산성도가 감소하여 제균율이 증가한다는 보고도 있으나 다른 연구들에서는 제균율에 미치는 영향이 없다고 판단하고 있으며 이 논문에서도 소화성 궤양의 유무가 *H. pylori* 제균율에 영향을 미치지 못하는 것으로 밝혀졌다.<sup>12,36,41,42</sup> 흡연은 일반적으로 *H. pylori* 제균 치료에 있어 치료 실패를 증가시킨다는 보고가 많았다. 흡연으로 인해 위 점막의 점액 분비와 혈류를 감소시켜 일차적으로 위 점막으로 항생제 전달이 감소되며 반대로 위산 분비를 증가시켜 제균 치료에 중요한 치료제인 amoxicillin에 영향을 끼치고 cytochrome P450의 활성도를 변화시켜 PPI의 대사를 교란시킨다는 보고가 있다.<sup>43</sup> 그러나 그 밖의 다른 연구에서는 흡연이 제균 치료 후 궤양의 치료율 및 재발에 영향이 없고, 특히 순차치료에 있어서는 제균율에 대해 흡연이 영향을 끼치지 못한다는 보고가 발표되고 있다.<sup>36,44,45</sup> 이번 연구에서는 오히려 비흡연자에서 제균 치료의 실패가 높은 것으로 나타났다. 흡연에 대한 이번 연구의 상반된 결과는 첫째, 이전 연구와 달리 환자들을 표준 삼제요법으로 치료하지 않고 모두 순차치료 아니면 동시치료로 치료한 점, 둘째, 환자의 기저 질환 등이 고려되지 않은 점, 셋째, 환자의 흡연력에 대하여 과거 흡연자인지 현재 흡연자인지 나누지 못한 점, 넷째, 단일 기관에서 시행한 후향 연구이며 흡연 기간 및 양에 대한 조사와 분석이 이루어지지 못한 점으로 인해 이전 연구와 상반된 결과가 나온 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점으로는 의무기록을 토대로 시행한 후향적 연구로 이로 인해 군 간에 무작위 배정이 이루어지지 않은 점, 각 치료군의 내시경 소견에 차이가 있어 통계적 분석에 제한점이 있었다는 점, 흡연 여부에 대한 분석이 기록의 부재로 충분히 이루어지지 않은 점, 항생제 내성에 대한 연구가 이루어지지 않아 각 군 간의 차이를 알 수 없고 제균율에 미치는 영향을 알 수 없다는 점, 항생제 복용력에 대한 조사가 이루어지지 않은 점이라고 생각된다.

표준 삼제요법으로 인한 *H. pylori* 제균율은 점차 감소하고 있는 상황으로 순차치료와 동시치료가 대안적인 방법으로 대두되고 있다. 특히 동시치료는 순차치료에 비해 부작용이 더 많았으나 대부분 경미한 것들에 그쳤으며 제균율은 더 높게 나타났다. 앞으로 추가적인 연구가 더 필요한 상황이며 동시치료는 1차 제균 요법으로 표준 삼제요법에 대한 효과적인 대체 방법이 될 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적:** *H. pylori*에 대한 표준 삼제요법의 제균율 감소로 새로운 치료방법의 필요성이 증가하고 있다. 이번 연구는 표준 삼제요법의 대안치료로 여겨지고 있는 순차치료와 동시치료의 제균율을 비교하고자 하였다.

**대상 및 방법:** *H. pylori* 제균 치료의 대상이 된 환자들을 대상으로 각각 순차치료와 동시치료를 시행하였다. 제균율은 치료 중지 4주 후 요소호기검사를 통하여 비교하였다.

**결과:** 순차치료군 총 191명 중 157명(82.2%), 동시치료군 총 125명 중 118명(94.4%)이 제균되었고 동시치료가 순차치료에 비해서 통계적으로 유의하게 제균율이 높았다( $p=0.002$ ). 약제 순응도는 양 군에서 차이가 없었으나 부작용은 동시치료군(42.4%)에서 순차치료군(29.8%)보다 더 많이 나타났다( $p=0.03$ )

**결론:** *H. pylori* 제균 요법으로 동시치료는 순차치료에 비해 높은 제균율을 보여 주었다. 향후 동시치료는 표준 삼제요법을 대신하여 순차치료보다 더 좋은 대안 치료가 될 수 있을 것이다.

**색인단어:** 헬리코박터 파일로리; 제균; 일차 제균 요법

## REFERENCES

- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis 2011;20:299-304.
- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
- 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.
- Hong SS, Jung HY, Choi KD, et al. A prospective analysis of low-grade gastric malt lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2006;11:569-573.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of meta-chronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.
- Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
- Chung JW, Lee GH, Han JH, et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Hepatogastroenterology 2011;58:246-250.
- Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week se-

- quential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18:180-186.
9. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
  10. Lee JY, Kim N. Future trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:158-170.
  11. 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.
  12. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:41-53.
  13. Kim JS, Kim BW, Ham JH, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea: systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2013;7:546-551.
  14. 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.
  15. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998;3:54-58.
  16. Okada M, Oki K, Shirotani T, et al. A new quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate. *J Gastroenterol* 1998;33:640-645.
  17. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-118.
  18. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al; Participant Centres. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244-249.
  19. Huang YK, Wu MC, Wang SS, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis* 2012;13:232-238.
  20. Kang BK, Park SM, Kim BW. New therapeutic strategies against *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:146-150.
  21. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:221-229.
  22. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:36-41.e1.
  23. An B, Moon BS, Kim H, et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains and its effect on *H. pylori* eradication rates in a single center in Korea. *Ann Lab Med* 2013;33:415-419.
  24. 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.
  25. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2004;10:991-994.
  26. Gisbert JP. Sequential or concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication? *J Clin Gastroenterol* 2010;44:658-659.
  27. Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:67-70.
  28. Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:9-11.
  29. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-86.e3; Discussion e12-13.
  30. 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.
  31. Zullo A, Perna F, Hassan C, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1429-1434.
  32. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604-617.
  33. Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002;162:153-160.
  34. Chung JW, Ha M, Yun SC, et al. Meta-analysis: sequential therapy is superior to conventional therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:267-271.
  35. 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.
  36. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
  37. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2013;18:459-467.
  38. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-294.
  39. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of "non-responders". *Gut* 1999;45(Suppl 1):I40-I44.
  40. Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of *Helicobacter pylori* infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:368-375.
  41. Labenz J, Leverkus F, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1070-1075.

42. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13: 1303-1307.
43. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. Am J Med 2006;119: 217-224.
44. Bardhan KD, Graham DY, Hunt RH, O'Morain CA. Effects of smoking on cure of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole. Helicobacter 1997;2:27-31.
45. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:407-414.