Korean J Gastroenterol Vol. 66 No. 5, 261-267
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2015.66.5.261
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

ORIGINAL ARTICLE

KJG

Helicobacter pylori 이차 제균 치료로서 10일 순차 치료와 Bismuth를 포함하는 4제 치료의 효과 비교 분석

김승범, 이시형, 김경옥, 장병익, 김태년
영남대학교 의과대학 내과학교실

Ten-day Sequential Therapy *versus* Bismuth Based Quadruple Therapy as Second Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection

Sung Bum Kim, Si Hyung Lee, Kyeong Ok Kim, Byung Ik Jang, and Tae Nyeun Kim
Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: Ten-day sequential therapy has been evaluated as the first line therapy for *Helicobacter pylori* eradication but studies on sequential therapy as a second line therapy is lacking. The aim of this study was to compare the efficacy of 10-day sequential therapy and quadruple therapy as second line treatment for *H. pylori* eradication after failure of standard triple therapy.
Methods: Patients who did not respond to standard triple therapy for *H. pylori* eradication were assigned to either 10-day sequential or bismuth based quadruple therapy as second line treatment from January 2009 to December 2014 at Yeungnam University Medical Center. Post treatment *H. pylori* status was determined by rapid urease test, giemsa staining, or ^{13}C-urea breath test. Eradication rate and side effects of both therapies were compared.
Results: A total of 158 *H. pylori* infected patients were included and 70 patients were treated by bismuth based quadruple therapy and 88 patients by 10-day sequential therapy. Age and sex were not significantly different between the two groups. Eradication rate was 84.3% (59/70) in quadruple group and 56.8% (50/88) in sequential group. Side effects occurred significantly higher in quadruple group than sequential group (27.1% *vs.* 11.4%, p=0.011).
Conclusions: For second line *H. pylori* eradication after failure of standard triple therapy, bismuth based quadruple therapy showed significantly higher *H. pylori* eradication rate than 10-day sequential therapy. Further prospective studies are needed to evaluate the efficacy of 10-day sequential therapy as a second line *H. pylori* eradication treatment. **(Korean J Gastroenterol 2015;66:261-267)**

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication; Anti-bacterial agents

서 론

*Helicobacter pylori*는 전세계적으로 감염의 흔한 원인균 중 하나로, 우리나라에서도 혈청학적 검사의 약 54.4%에서 *H. pylori* 양성을 보인다고 보고하였다.[1] *H. pylori* 감염의 경우 만성 위염, 장피화생을 동반한 만성 위축성 위염, 위 또는 십이지장 궤양, 점막 연관 림프조직형 위 림프종 그리고 위암의 발생과 관계 있는 것으로 알려져 있다. 우리나라의 *H. pylori* 감염에 대한 표준 삼제 요법의 제균율 변화를 살펴보면 과거에는 90% 이상으로 높았으나 최근에는 75%까지 감소하여 이차 제균 치료의 필요성이 증가하고 있다.[2] 미국, 유럽, 아시아, 그리고 우리나라 권고안에서는 *H. pylori* 감염에 대한

Received July 29, 2015. **Revised** October 13, 2015. **Accepted** October 13, 2015.
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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이시형, 42415, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교의료원 소화기내과
Correspondence to: Si Hyung Lee, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Yeungnam University Medical Center, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea. Tel: +82-53-620-3985, Fax: +82-53-623-8038, E-mail: dr9696@nate.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

일차 제균 치료에 실패한 경우 이차 제균 치료로 현재 bismuth를 포함하는 4제 치료, levofloxacin을 포함하는 삼제 치료, 또는 일차 제균 치료에서 사용하지 않은 항생제 2가지 이상을 포함하는 치료 등을 추천하고 있다.[3-6] Bismuth를 포함한 4제 치료의 경우 우리나라에서도 80% 이상의 제균율을 보이며 *H. pylori*의 이차 제균 치료로 인정받고 있는 전통적인 치료법이며,[7] levofloxacin을 포함하는 삼제 요법의 경우도 여러 연구들에서 그 효과를 인정받고 있다. 10일 순차 치료의 경우 2000년에 Zullo 등[8]에 의해 처음 소개되었는데, 처음 5일간 프로톤 펌프 억제제와 amoxicillin을 투여하고 이후 5일간 프로톤 펌프 억제제, metronidazole과 clarithromycin을 투여하여 치료를 하며 intention to treat (ITT) 분석에서 98%의 제균율을 보고하였다. 이후 많은 연구들에서 10일 순차 치료의 효과를 검증하였고 우리나라에서도 *H. pylori* 감염의 일차 제균 치료로서 그 효과에 있어 표준 삼제 치료와 비교하여 동등하거나 그 이상의 성적을 보고하여 항생제 내성 증가로 제균율이 감소 중인 표준 삼제 치료에 대한 대안으로 제시되어 왔다.[9] 이론적으로 10일 순차 치료를 통해 clarithromycin 내성균도 치료할 수 있는 것으로 알려져 있으며, clarithromycin 내성균에 대한 제균율은 높게는 89.0%까지도 보고되었다.[10] 10일 순차 치료의 경우 *H. pylori* 감염의 일차 제균 치료에 대한 연구들은 많은 실정이나 표준 삼제 요법에 실패한 환자에서의 이차 제균 치료로서의 효과에 대한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 이번 연구에서는 표준 삼제 요법에 실패한 *H. pylori* 감염 환자에서 이차 제균 치료로 10일 순차 치료의 효과 및 부작용을 bismuth를 포함하는 4제 치료와 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2009년 1월부터 2014년 12월까지 영남대학교의료원에 내원하여 상부위장관 내시경검사에서 *H. pylori* 감염으로 진단받고 표준 삼제 요법을 사용한 일차 제균 치료에 실패한 환자 중, 이차 제균 치료로 bismuth를 포함한 4제 치료나 10일 순차 치료를 시행받은 158명의 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이차 제균 치료로 bismuth를 포함한 4제 치료나 10일 순차 치료를 시행받은 환자 중 치료 후 제균 여부에 대한 검사를 시행하지 않은 환자는 제외하였다. 이번 연구는 영남대학교 임상연구 윤리위원회의 승인을 받았다 (2015-05-034).

2. 방법

1) 일차 제균 치료 방법 및 제균 성공 판정

일차 제균 치료는 표준 삼제 요법으로 프로톤 펌프 억제제, clarithromycin 500 mg과 amoxicillin 1,000 mg을 1일 2회로 7일에서 14일간 투여하였다. 일차 제균 치료 종료 4주 이후에 ^{13}C-요소호기검사나 상부위장관 내시경검사를 시행하여 급속 요소분해검사나 조직검사를 시행하였으며, 이 중 하나라도 양성 소견을 보이는 경우 제균 실패로 정의하였다. ^{13}C-요소호기검사의 절단값으로 2.5‰가 사용되었다.

2) 이차 제균 치료 방법 및 제균 성공 판정

일차 제균 치료에 실패한 158명의 환자 중 88명의 환자에서 10일 순차 치료로 먼저 5일간 프로톤 펌프 억제제 rabeprazole 20 mg (Pariet®; Jassen, Beerse, Belgium), lansoprazole 30 mg (Lanston®; JEIL, Seoul, Korea)이나 esomeprazol 40 mg (Nexium®; Astra-Zeneca, Wilmongton, DE, USA) 중 한 가지 약제와 amoxicillin 1,000 mg (Gomcillin®; DaeWoong, Seoul, Korea)을 1일 2회 투여 후 이어서 5일간 프로톤 펌프 억제제 rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg이나 esomeprazol 40 mg 중 한 가지 약제, clarithromycin 500 mg (Klaricid®; Abbott, IL, USA)과 metronidazole 500 mg (Flasinyl®; CJ Healthcare, Seoul, Korea)을 1일 2회 투여하였다. 70명의 환자에서는 bismuth 제제를 포함하는 4제 요법으로 프로톤 펌프 억제제 rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg이나 esomeprazol 40 mg 중 한 가지 약제를 1일 2회, metronidazole 500 mg 1일 3회, tripotassium dicitrato bismuthate 300 mg (Denol®; Green Cross, Yongin, Korea)과 tetracycline 500 mg (Tetracycline®; Chong Kun Dang, Seoul, Korea)을 1일 4회로 7일에서 14일간 투여하였다. 이차 제균 치료 종료 4주 이후에 ^{13}C-요소호기검사나 상부위장관 내시경검사를 시행하여 급속 요소분해검사나 조직검사를 시행하여 이 중 하나라도 양성 소견을 보이는 경우를 제균 실패로 판정하였다.

3. 통계 분석

이차 제균 치료에 따른 *H. pylori* 제균율은 이차 제균 치료 성공 여부에 대한 검사를 시행한 총 환자 중 제균에 성공한 환자수를 나누어 계산하였다. 모든 통계는 PASW Statistics for Windows™ release 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 통계 분석은 이산형 변수에 대해서는 chi-square test와 one way ANOVA를 이용하였고, 연속형 변수에 대해서는 independent t-test를 이용하였다. 제균 실패의 위험인자들을 알기 위해 단변량 회귀분석 후에 유의한 변수들에 대해서 stepwise regression analysis를 통해 다변량 로지스틱

회귀분석을 시행하였다. 유의 수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 대상 환자들의 평균 나이는 59.5±12.0세(범위 19-83세)였고 남자는 102명(64.6%), 여자는 56명(35.4%)이었다. 10일 순차 치료군과 4제 치료군 간에 나이 및 성별에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 10일 순차 치료군의 내시경적 소견은 위염이 49명(55.7%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로 소화성 궤양 23명(26.1%), 조기위암 15명(17.0%)과 점막연관 림프조직형 위림프종 1명(1.1%)이었다. 4제 치료군의 내시경적 소견은 소화성 궤양과 위염이 각각 32명(45.7%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로 조기위암 6명(8.6%)이었다. 프로톤 펌프 억제제의 사용은 4제 치료군에서는 rabeprazole이 39명(55.7%)으로 가장 많았고 다음으로 esomeprazole 27명(38.6%), lansoprazole 4명(5.7%)이었으며 10일 순차 치료군에서는 rabeprazole이 78명(88.6%)으로 가장 많았고 esomeprazole이 10명(11.4%)이었다(Table 1).

Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics of the Patients

	Quadruple therapy (n=70)	Sequential therapy (n=88)	p-value
Age (yr)	59.8±13.1	59.2±11.1	0.765
Gender, male	41 (58.6)	61 (69.3)	0.161
Smoking	11 (15.7)	26 (29.5)	0.041
Endoscopic findings			
Peptic ulcer	32 (45.7)	23 (26.1)	0.010
Ulcer (active or healing)/scar	23/9	18/5	
Gastritis	32 (45.7)	49 (55.7)	0.213
EGC	6 (8.6)	15 (17.0)	0.119
MALT lymphoma	0 (0)	1 (1.1)	1.000
Proton pump inhibitor			
Rabeprazole	39 (55.7)	78 (88.6)	<0.001
Esomeprazole	27 (38.6)	10 (11.4)	<0.001
Lansoprazole	4 (5.7)	0 (0)	0.037
Treatment duration (day)			
7/10/14	51/4/15	0/88/0	<0.001

Values are presented as mean±SD, n (%), or n only.
EGC, early gastric cancer; MALT, mucosa associated lymphoid tissue.

2. 이차 제균 요법의 치료 성적

4제 치료를 받은 70명의 환자 중 59명의 환자에서 제균에 성공하여 84.3%의 제균율을 보였고, 10일 순차 치료를 받은 88명의 환자 중 50명에서 제균에 성공하여 56.8%의 제균율을 보임으로써 4제 치료가 10일 순차 치료에 비해 통계적으로 의미 있게 높은 제균율을 보였다(p<0.001) (Fig. 1, 2).

4제 치료군의 경우 51명에서 7일 치료를 받았고, 4명에서 10일, 그리고 15명에서 14일간의 치료를 받았으며, 치료 기간에 따른 제균율은 각각 84.3% (43/51), 75.0% (3/4)와 86.7% (13/15)였다(p=0.875).

3. 부작용

4제 치료를 받은 환자 중에서 19명(27.1%)에서, 10일 순차 치료를 받은 환자 중에서는 10명(11.4%)에서 치료와 관련된 부작용이 관찰되었다. 부작용의 발생은 통계적으로 의미 있게 4제 치료군에서 10일 순차 치료군에 비해 많이 발생하였다(p=0.011). 4제 치료를 받은 환자들이 호소한 부작용 중 쓴 맛이 12명(17.1%)에서 발생하여 가장 많았으며, 다음으로 설

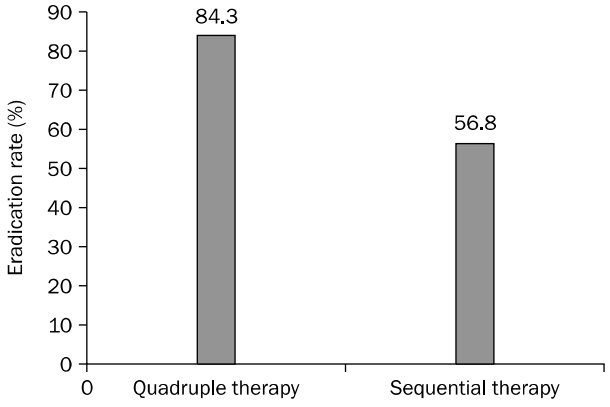

Fig. 1. Comparison of eradication rate between bismuth based quadruple therapy and 10-day sequential therapy (p<0.001).

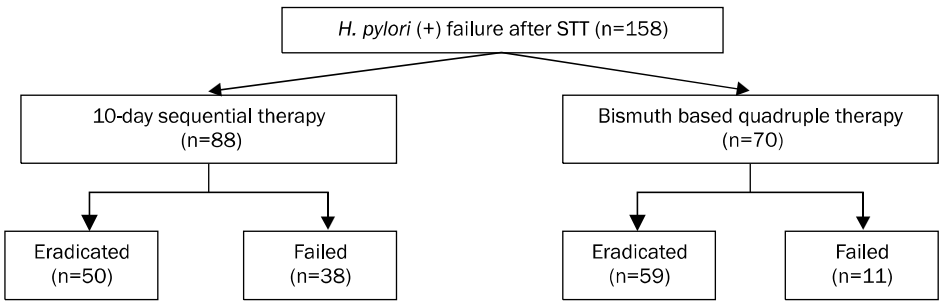

Fig. 2. Flow chart. This schematic flow chart shows the number of patients included in this study.
STT, standard triple therapy.

사 5명(7.1%), 복통 2명(2.8%)과 상복부 불편감, 구역 또는 구토, 두통이 각각 1명(1.4%)에서 발생하였다. 10일 순차 치료 환자 중에는 상복부 불편감이 5명(5.7%)으로 가장 많았고, 다음으로 쓴 맛, 설사와 구역 또는 구토가 각각 2명(2.3%)에서 발생하였으며, 복통이 1명(1.1%)이었다(Table 2).

4. *Helicobacter pylori* 이차 제균 실패에 영향을 미치는 위험요인

이차 제균 실패에 영향을 미치는 위험요인들에 대한 단변량 분석에서 흡연(OR, 2.364; 95% CI, 1.103-5.067; p=0.027), 7일 초과의 치료 기간(OR, 3.009; 95% CI, 1.328-6.818; p=0.008), 내시경적 소견에서 조기위암(OR, 3.604; 95% CI, 1.403-9.253; p=0.008)과 10일 순차 치료(OR, 4.076; 95% CI, 1.888-8.800; p<0.001)가 이차 제균 실패의 위험인자들로 나타났다. 다변량 분석에서 이차 제균 치료 실패의 위험인자는 내시경적 소견에서 조기위암(OR, 3.167; 95% CI, 1.181-8.492; p=0.022)과 10일 순차 치료(OR, 3.832; 95% CI, 1.754-8.372; p=0.001)였다(Table 3).

Table 2. Adverse Events according to Second Line Eradication Regimens

	Quadruple therapy (n=70)	Sequential therapy (n=88)	p-value
Epigastric discomfort	1 (1.4)	5 (5.7)	0.228
Taste alteration	12 (17.1)	2 (2.3)	0.001
Loose stool	5 (7.1)	2 (2.3)	0.242
Nausea and Vomiting	1 (1.4)	2 (2.3)	1.000
Headache	1 (1.4)	0 (0)	0.443
Abdominal pain	2 (2.8)	1 (1.1)	0.585
Other	2 (2.8)	0 (0)	0.195
Total	19 (27.1)	10 (11.4)	0.011

Values are presented n (%).

고 찰

이번 연구에서는 표준 삼제 치료에 실패한 *H. pylori* 감염 환자를 대상으로 10일 순차 치료의 효과를 기존에 이차 제균 치료로 추천되고 있는 bismuth를 포함하는 4제 치료와 비교 분석하고자 하였다. 10일 순차 치료와 bismuth를 포함하는 4제 치료의 제균율은 각각 56.8%, 84.3%로 나타났으며, 10일 순차 치료의 제균 효과가 4제 치료에 비해 통계적으로 의미 있게 낮은 것을 확인할 수 있었다. 그러나 이상적인 제균 치료의 기준인 ITT 분석에서 80%, per protocol (PP) 분석에서 90% 이상에 비해서는 두 치료 모두 효과가 떨어지는 것을 확인할 수 있었다.

H. pylori 감염의 일차 제균 치료로 10일 순차 치료의 효과를 보고한 연구들은 많으며, 우리나라의 보고들을 보면 ITT와 PP 분석에서 각각 75.6-85.9%, 81.9-92.6%의 제균율을 보여 표준 삼제 요법과 비교하여 동등하거나 그 이상의 효과를 보이는 것으로 보고하였다.[11-16] *H. pylori* 감염 환자에서 일차 제균 치료에 실패한 경우 이차 치료로 10일 순차 치료를 사용한 연구들은 있었으나 일차 제균 치료에 사용되는 기존의 10일 순차 치료 방법과 변화 없이 시행한 연구는 하나 밖에 없었다. 2011년 Urgesi 등[17]이 이탈리아에서 표준 삼제 요법의 일차 제균 치료에 실패한 40명의 환자를 대상으로 10일 순차 치료를 시행한 결과 95%의 높은 제균율을 보고하였다. 이번 연구에서도 위의 연구와 동일한 조합의 항생제들을 사용하였으나, 10일 순차 치료의 경우 56.8%이라는 낮은 제균율을 보였다. 이러한 제균율의 차이는 첫째로 지역에 따른 *H. pylori*의 항생제 내성률의 차이로 인해 나타나는 것으로 생각된다. 이탈리아의 경우 clarithromycin, metronidazole과 amoxacillin에 대한 내성률을 높게는 각각 25%, 23.9%, 0.2%로 보고하였으나, 우리나라에서는 각각 38.5%, 34%, 18.5%로 보고하여, 이탈리아에 비해 더 높은 항생제 내성률을 보고하

Table 3. Univariate and Multivariate Analysis for Risk Factors of *Helicobacter pylori* Eradication Failure

Variable	Univariate analysis	p-value	Multivariate analysis	p-value
Sequential therapy	4.076 (1.888-8.800)	<0.001	3.832 (1.754-8.372)	0.001
Gender, male	0.836 (0.410-1.706)	0.623		
Age	0.999 (0.971-1.027)	0.929		
Rabeprazole	1.550 (0.690-3.484)	0.289		
Esomeprazol	0.538 (0.226-1.283)	0.162		
Lansoprazol	2.277 (0.311-16.650)	0.418		
Smoking	2.364 (1.103-5.067)	0.027	1.921 (0.834-4.427)	0.125
EGC	3.604 (1.403-9.253)	0.008	3.167 (1.181-8.492)	0.022
Peptic ulcer	0.576 (0.274-1.210)	0.145		
Gastritis	0.876 (0.446-1.719)	0.700		
Treatment duration (>7 days)	3.009 (1.328-6.818)	0.008	0.811 (0.211-3.114)	0.761

Values are presented as OR (95% CI).
EGC, early gastric cancer.

였다.[18,19] 둘째로는 기존 연구들에서 이차 제균 치료의 경우 일차 치료에서 사용하지 않은 새로운 항생제를 2가지 이상 사용하는 것이 제균율을 더 높이는 것으로 보고하였는데,[20] 이번 연구에서의 10일 순차 치료의 경우 일차 삼제 요법에서 사용하였던 항생제들에 metronidazole만을 추가하여 사용한 것에 반해 4제 치료는 새로운 항생제 3가지를 사용하여 두 치료 간에 제균율 차이를 보이는 것으로 생각된다.

이번 연구에서 4제 치료의 제균율은 84.3%로, 국내 73.5-88.9%와 해외 62.9-97%의 4제 치료 제균율을 보고한 기존 연구들과 큰 차이는 보이지 않았다.[21-23] 그러나 6년간 4제 치료 제균율의 변화를 분석한 우리나라 연구에서 최근 2년간 제균율이 감소하는 경향을 보인다고 보고하였으며,[24] 2015년 이탈리아 *H. pylori* 치료 권고안에서는 이차 제균 치료로 4제 치료보다는 levofloxacin-amoxicillin이 포함한 삼제 치료를 먼저 사용할 것을 권고하여 추후 4제 치료의 치료 효과 변화에 대한 추가적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.[23,25]

Vaira 등[10]의 연구에서 10일 순차 치료가 clarithromycin 내성을 보이는 *H. pylori* 균주에 대해 표준 삼제 요법보다 더 효과적인 것으로 보고하였으나, 이번 연구에서는 clarithromycin 내성에 대한 검사는 시행하지 않아 10일 순차 치료 효과를 파악하는 데 제한이 있었다. 이후 이루어진 일차 제균 치료에 실패한 *H. pylori* 감염에서의 10일 순차 치료의 효과에 대한 연구들은 clarithromycin을 levofloxacin으로 변경하여 초기 5일은 프로톤 펌프 억제제와 amoxicillin을 사용하고 이후 5일은 프로톤 펌프 억제제, levofloxacin과 metronidazole을 사용하여 연구를 하였고, 각각 98.7%, 95.1%, 82.2%, 75.7%의 제균율을 보여 각각 상이한 결과를 보고하였다.[26-29]

Maastricht IV, American College of Gastroenterology와 Asian-Pacific Consensus에서는 표준 삼제 요법을 이용한 일차 치료에 실패한 경우 일차 치료에서 사용한 항생제를 배제하여 이차 제균 치료를 시행할 것을 권유하고 있고, bismuth를 포함한 4제 치료와 levofloxacin을 포함하는 삼제 치료 등을 사용할 것을 권유하고 있다.[3-5] 10일 순차 치료의 경우 표준 삼제 요법의 항생제를 모두 포함하나 metronidazole이 새로이 추가되고 항생제의 사용 기간을 달리 하여 amoxicillin을 프로톤 펌프 억제제와 5일간 먼저 사용 후 clarithromycin, metronidazole과 프로톤 펌프 억제제를 이후 5일간 사용함으로써 기존의 표준 삼제 요법과는 다른 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 10일 순차 치료의 제균 기전에 대해서는 정확하게 밝혀진 것은 없으나, 알려진 기전으로는 처음 5일간의 amoxicillin과 프로톤 펌프 억제제의 투여가 clarithromycin을 세포 밖으로 내보내는 통로를 가진 *H. pylori* 세포벽을 파괴하여 clarithromycin의 효과를 높이고 *H. pylori* 세균 밀도를 줄여 항생제의 효과를 높이는 것으로 알려져 있고, 치료 기간이 10일인 것도 제균율을 높이는 데 기여하는 것으로 알려져 있다.[30] 그리고 새로운 항생제인 metronidazole 추가도 영향을 미치는 것으로 생각되며 기존 표준 삼제 요법에 비해 사용 항생제의 수가 늘어 *H. pylori* 제균에 도움을 주는 것으로 알려져 있다. 이러한 이점에도 불구하고 이차 제균 요법으로서의 10일 순차 치료의 효과가 낮은 원인으로는 *H. pylori* 균주의 높아져가는 항생제 내성을 고려할 수 있다. Liou 등[29]의 연구에서는 clarithromycin, metronidazole과 amoxicillin 각각의 항생제에 대한 내성이 10일 순차 치료의 효과에 악영향을 미치는 것으로 보고하였다. 이번 연구에서는 *H. pylori*의 항생제 감수성에 대한 검사는 이루어지지 않았으나, 우리나라의 높은 항생제 내성률이 10일 순차 치료의 효과를 낮추는 원인이 되는 것으로 생각된다. 또한 이번 연구는 후향적 연구로 양 군에서 내시경적 소견에 차이를 보였고, 프로톤 펌프 억제제의 사용도 양 군에서 차이를 보여 제균율의 차이에 영향을 미친 것으로 생각된다. 4제 치료의 경우 기존 보고들에서 치료 기간에 따라 제균율의 차이가 있음을 보고하여 이번 연구에서도 치료 기간의 차이가 제균율에 영향을 미쳤을 것으로 생각되나, 4제군의 제균율을 치료 기간에 따라 비교하였을 때 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않아 이번 연구에서의 영향은 제한적일 것으로 생각된다.[31]

이차 제균 치료 실패에 대한 위험인자로 다변량 분석에서 10일 순차 치료 및 내시경적 소견에서 조기위암이 의미 있게 나타났다. 조기위암의 발생에 관여하는 *H. pylori*에 의해 발현된 유독인자들의 차이가 조기위암에서의 제균 치료 실패 증가의 원인이 될 수 있을 것으로 생각되며, 과거 연구에서 *H. pylori*의 유독인자들의 발현 차이가 제균율에 영향을 준다고 보고하였다.[32,33] 그러나 이러한 차이의 원인에 대한 추가적인 연구를 필요로 한다.

10일 순차 치료와 bismuth를 포함하는 4제 치료와 관련된 부작용은 4제 치료군에서 10일 순차 치료군에 비해 통계적으로 의미 있게 높았으나 양 군 모두에서 치료를 중단시킬 만한 중대한 합병증은 보이지 않아 제균 치료로 안전하게 사용할 수 있는 것으로 생각된다.

이번 연구의 문제점들은 다음과 같다. 첫째, 내시경적 소견들이 양 군에서 차이를 보였다. 과거 연구에서 소화성 궤양 환자와 비궤양성 소화불량 환자에서의 제균율을 비교한 결과 비궤양성 소화불량 환자에서 *H. pylori* 감염의 제균율이 더 낮다는 보고를 하여[34] 이러한 동반 위 질환의 차이도 제균율에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 둘째는 각 군에서 여러 종류의 프로톤 펌프 억제제들을 사용하였다는 점도 결과에 영향을 미친 것으로 생각된다. 몇몇 연구들에서 프로톤 펌프 억제제의 사용에 따른 제균율의 차이는 없다고 보고하였으

나,[35,36] 한 가지 약제를 사용하지 않아 간섭 효과를 배제할 수 없다. 셋째로 이번 연구에서는 치료 약물에 대한 환자의 복용 순응도 및 *H. pylori*의 항생제 내성에 대해 조사를 시행하지 않아 복용 순응도의 간섭 효과를 배제할 수 없고 *H. pylori*의 항생제 내성이 치료에 어떠한 영향을 미쳤는지 알 수 없다.

결론으로, 이번 연구에서 *H. pylori* 감염에 대한 표준 삼제 요법을 이용한 일차 제균 치료에 실패한 경우 이차 제균 치료로 10일 순차 치료는 bismuth를 포함하는 4제 치료에 비해 효과가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 향후 *H. pylori* 감염의 이차 제균 요법으로서의 10일 순차 치료의 효과를 검증하기 위해서는 전향적인 대규모 연구를 필요로 하며, 보다 효과적인 치료를 위해 기존에 사용하였던 항생제들의 교체를 통한 추가 연구도 필요하겠다.

요 약

목적: 10일 순차 치료의 경우 *H. pylori* 감염의 일차 제균 치료에 대한 연구들은 많은 실정이나 이차 제균 치료로서의 효과에 대한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 이번 연구에서는 일차 표준 삼제 치료에 실패한 *H. pylori* 감염 환자에서 이차 제균 치료로 10일 순차 치료의 효과 및 부작용을 bismuth를 포함하는 4제 제균 치료와 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 2009년 1월부터 2014년 12월까지 영남대학교 의료원에 내원하여 상부위장관 내시경검사에서 *H. pylori* 감염으로 진단받고 표준 삼제 치료를 이용한 일차 제균 치료에 실패한 환자 중 이차 제균 치료로 bismuth를 포함한 4제 치료나 10일 순차 치료를 시행받은 158명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 4제 요법과 10일 순차 치료군으로 나누어 제균율 및 부작용의 발생을 비교하였다.

결과: 4제 요법의 경우 제균 치료를 받은 70명 중 59명의 환자에서 제균에 성공하여 84.3%의 제균 성공률을 보였고, 10일 순차 치료군의 경우 제균 치료를 받은 88명의 환자 중 50명에서 제균에 성공하여 56.8%의 제균 성공률을 보였으며, 4제 치료가 10일 순차 치료에 비해 통계적으로 의미 있게 높은 제균 성공률을 보였다($p<0.001$). 부작용의 발생은 통계적으로 의미 있게 4제 치료군에서 10일 순차 치료군에 비해 많이 발생하였다(27.1% *vs.* 11.4%, $p=0.011$).

결론: 이번 연구에서 *H. pylori* 감염에서 이차 제균 치료로 10일 순차 치료는 bismuth를 포함하는 4제 요법에 비해 효과가 감소함을 확인할 수 있었다.

색인단어: *Helicobater pylori*, 제균, 항생제

REFERENCES

1. 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.
2. Kim SY, Jung SW. *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;58:67-73.
3. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-1825.
4. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1587-1600.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
6. 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.
7. Lee SW, Kim HJ, Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. J Korean Med Sci 2015;30:1001-1009.
8. 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.
9. Kwon JH, Lee DH, Song BJ, et al. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a retrospective study. Helicobacter 2010;15:148-153.
10. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:556-563.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Urgesi R, Pelecca G, Cianci R, et al. *Helicobacter pylori* infection: is sequential therapy superior to standard triple therapy? A single-centre Italian study in treatment-naive and non-treatment-naive patients. Can J Gastroenterol 2011;25:315-318.
18. Ierardi E, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: a matter of geography? World J Gastroenterol 2013;19:8168-8180.
19. Choi WJ, Do GW, Lee GH. Changes in the antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* strains isolated in tertiary medical institutions in Seoul. Korean J Med 2014;86:308-313.
20. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 2001;36:690-700.
21. Yoon JH, Baik GH, Kim YS, et al. Comparison of the eradication rate between 1- and 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication. Gut Liver 2012;6:434-439.
22. 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.
23. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, et al. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. World J Gastroenterol 2012;18: 5669-5678.
24. Cho EJ, Lee DH, Chun JY, et al. Recent trends in the eradication rates of second-line quadruple 14 therapy for *Helicobacter pylori* and the clinical factors that potentially affect the treatment outcome. Korean J Gastrointest Endosc 2009;38:14-19.
25. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015;47:903-912.
26. Aydin A, Oruc N, Turan I, Ozutemiz O, Tuncyurek M, Musoglu A. The modified sequential treatment regimen containing levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. Helicobacter 2009;14:520-524.
27. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. J Antimicrob Chemother 2011;66:1847-1852.
28. Calhan T, Kahraman R, Sahin A, et al. Efficacy of two levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori*: a pilot study. Helicobacter 2013;18:378-383.
29. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al; Taiwan Helicobacter Consortium. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet 2013;381:205-213.
30. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 2006;144:94-100.
31. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, et al. Fourteen- vs seven-day bismuth-based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication. World J Gastroenterol 2015;21:8132-8139.
32. Kim JY, Kim N, Nam RH, et al. Association of polymorphisms in virulence factor of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:984-991.
33. Sugimoto M, Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2009;57:45-56.
34. Chung SJ, Lee DH, Kim N, et al. Comparison of the eradication rates of quadruple therapy between non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease as a second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastrointest Endosc 2006;33:63-68.
35. 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.
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.