

REVIEW ARTICLE

## 한국에서 헬리코박터 파일로리에 대한 삼제요법의 치료율 변화

허 준, 전성우

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

### Changes in the Eradication Rate of Conventional Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Korea

Jun Heo and Seong Woo Jeon

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Although, the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korea has declined owing to the eradication therapy, recent seroprevalence of *H. pylori* infection is still reported to be as high as 54.4%. Until now, "standard regimen" for eradication of *H. pylori* has been conventional triple therapy consisting of proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. However, with the increase in antibiotic resistance, especially against clarithromycin, the eradication rate of conventional triple therapy has steadily declined during the past 13 years in Korea. Present eradication rate of standard triple therapy is reported to be less than 80%, which is the Maginot line of efficacy for the currently available regimen. Therefore, new first line eradication regimen is needed to enhance the eradication rate of *H. pylori* infection. (Korean J Gastroenterol 2014;63:141-145)

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

## 서 론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 위염과 위궤양, 십이지장 궤양에서 위암 및 변연부 B세포 림프종 등의 발생에 이르기까지 중요한 원인 인자가 될 수 있으며, 기능성 소화불량증, 만성 특발성 혈소판 감소증과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> *H. pylori* 제균 치료는 이러한 질병의 진행을 예방하고 재발을 막을 수 있다는 점에서 오랜 기간 동안 지속적으로 연구되고 있다. 이러한 제균 치료 연구로 인해 국내 *H. pylori* 유병률은 지속적으로 감소 추세에 있지만, 최근 까지도 아직 약 54%에 이른다.<sup>3</sup>

현재까지 전세계적으로 표준 치료(standard therapy)로 여겨지고 있는 것은 삼제요법이다. 삼제요법은 proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin과 clarithromycin 혹은 metronidazole로 구성되며, 1997년 국제 가이드라인에서 처음으로

*H. pylori* 제균의 표준 치료로 제시된 이후 현재까지 여러 나라의 가이드라인에서 표준 치료로 제시하고 있다.<sup>4-6</sup>

최근 국내 가이드라인에서도 아직은 기존의 삼제요법보다 월등한 요법이 개발되지 않은 상황이므로, 향후 이를 보완할 수 있는 요법이 개발될 때까지는 기존의 삼제요법을 일차 치료로 권고한다고 명시하고 있다.<sup>7</sup> 과거 많이 사용되었던 metronidazole의 경우 항생제 내성이 문제가 되어 국내에서는 일차 치료로는 추천되지 않으며, 사제요법에 포함되어 쓰이고 있다.<sup>8</sup> 하지만 최근 *H. pylori*에 대한 항생제 내성의 증가로 인해, 국내 뿐만 아니라 전세계적으로 삼제 표준요법의 제균 성공률이 점차 감소하고 있다는 것이 중론이다. 하지만 국내에서의 삼제요법의 제균율의 추이를 분석한 연구는 현재까지 거의 없는 실정으로, 이번 중설에서는 국내의 *H. pylori* 삼제요법의 제균율 변화와 그 원인에 대해 정리해 보고자 한다.

© 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: 전성우, 702-911, 대구시 북구 호국로 807, 칠곡경북대학병원 위암센터 내과

Correspondence to: Seong Woo Jeon, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Medical Center, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 702-911, Korea. Tel: +82-53-200-2602, Fax: +82-53-200-2027, E-mail: sw-jeon@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. *H. pylori* 제균율의 목표

성공적인 *H. pylori* 감염 치료의 기준으로 제균율은 중요하다. 과거 Maastricht I 합의회의에서는 intention-to-treat 분석에서 80%의 제균율을 넘어서야 치료적인 의미를 갖는다고 판단하였다.<sup>9</sup> 2007년에 Graham 등<sup>10</sup>은 *H. pylori*의 성공적인 제균율을 구분하기 위해 범위를 나누어 점수화하는 report card를 제시하였다. Per-protocol 분석으로 범위를 나누면, excellent ( $\geq 95\%$ ), good ( $\geq 90\%$ ), poor (86-69%), unacceptable ( $\leq 85\%$ )로 점수화하였다. 이들은 “excellent” 혹은 “good” 등급을 얻을 수 있는 제균요법이 처방되어야 한다고 주장했지만 이미 여러 나라에서 삼제요법의 제균 성공률이 80%에 미치지 못한다고 보고하였다.<sup>11-16</sup>

### 2. 현재 국내 삼제요법 제균율의 변화

최근 수년간 국내 삼제요법의 제균율 변화에 대해 일부 논문에서는 감소하였다고 하나, 일부의 논문에서는 큰 변화가 없음을 지적하였다.<sup>17-22</sup> 하지만 이러한 연구의 대부분은 단일 기관에서 시행되었으며, 대부분 후향적으로 이루어졌다는 한계가 있다. 최근에 제균율을 높이기 위해 non-bismuth quadruple therapy가 대두되면서, 국내에서도 삼제요법을

비교군으로 하여 제균율을 비교하는 연구들이 많이 진행되었다. 이에, 종합적인 국내 삼제요법의 제균율 변화를 살펴보기 위해서 국내 문헌을 다시 검색하여 정리해 볼 필요가 있겠다. MEDLINE 검색을 통해서 ‘Korea AND (*Helicobacter* OR *H. pylori*)’ 검색을 하여, 삼제 치료와 관련된 국내 문헌을 검색하였다. 초록만 실린 논문은 제외하고, 완전하게 출간된 논문을 대상으로 하였고, 실험-비교군 연구 등에서의 삼제요법군의 자료들도 포함시켰다. 치료군은 초치료 환자만 대상으로 한 논문들을 분석하였다.

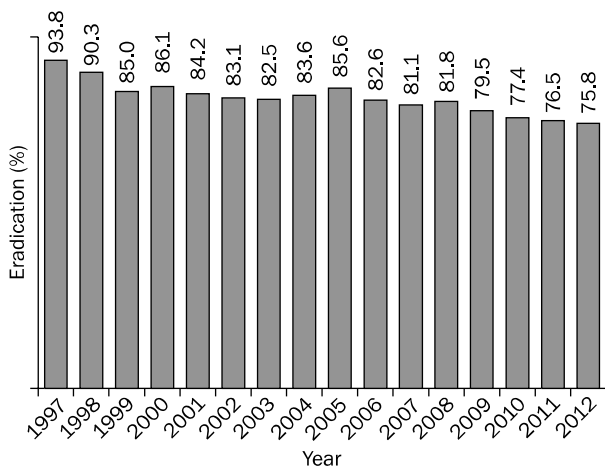
국내 삼제 치료와 관련된 논문들은 Table 1에 요약하였다. 2005년부터 2013년까지 출판된 총 19개의 논문들이 해당되었으며, 연구연도는 1997년부터 2012년까지였다.<sup>15,18,19,21-36</sup> 거의 모든 연구에서 삼제요법은 PPI 표준 용량과 amoxicillin 1,000 mg, clarithromycin 500 mg 하루 2회씩 1주일간 복용하는 방법으로 시행되었으며, 일부 연구에서 복용 기간을 10일 혹은 2주로 달리 하여 복용하였다. 삼제요법으로 제균 치료를 시행한 전체 환자수는 10,555명이었으며, 16년간 평균 제균율은 82.9%였다(Table 1). 전체 환자를 연도별로 나누어 분석한 제균율의 변화를 보면 지난 10여 년간 비교적 꾸준한 추세로 감소하였음을 알 수 있다. 1997-1998년에는 90%의 제균율을 나타냈으나 그 이후 지속적으로 감소하였으며, 2009년부터는 80% 이하로 감소하였다. 그 이후 2-3년간 감소를 지속하여,

**Table 1.** Recent Studies Evaluating Conventional Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection in Korea

First author	Year of publication	Study duration	Study design	Treatment <sup>a</sup>	Duration of treatment (day)	Patient (n)	Eradication rate (ITT, %)	Eradication rate (PP, %)
Jang <sup>25</sup>	2005	2003-2004	RCT	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7	75	78.7	85.5
Choi <sup>19</sup>	2006	1998-2005	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7	525		78.7
Kim <sup>15</sup>	2007	2002-2003	RCT	O 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	7	337	71.2	83.6
Na <sup>22</sup>	2007	2001-2006	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7	3,267		84.5
Kim <sup>24</sup>	2008	2005-2006	RCT	O 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	14	93	91.4	92.1
Choi <sup>26</sup>	2008	2007	RCT	O 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	7	81	71.6	76.6
Song <sup>32</sup>	2009	1997-2007	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7 or 14	1,789		85.5
Cho <sup>33</sup>	2009	1999-2007	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	-	615		81.6
Chung <sup>21</sup>	2009	2003-2007	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7	1,716		82.5
Cho <sup>18</sup>	2010	2001-2009	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7	709		77
Kim <sup>28</sup>	2011	2008-2009	RCT	P 40 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	14	204	75	85
Kim <sup>36</sup>	2011	2006-2010	Retro	PPI + A 1,000 mg + C 500 mg	7	120		89.2
Choi <sup>29</sup>	2012	2008-2011	RCT	R 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	7	115	70.4	75.7
				R 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	10	115	74.7	81.9
				R 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	14	115	80	84.4
Chung <sup>30</sup>	2012	2010-2011	RCT	L 30 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	10	80	58.7	67.6
Kim <sup>35</sup>	2012	2009-2010	RCT	L 30 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	14	104	74	82.8
Oh <sup>31</sup>	2012	2009-2010	RCT	R 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	7	130	63	64.5
Park <sup>27</sup>	2012	2009-2010	RCT	R 20 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	7	164	62.2	76
An <sup>23,b</sup>	2013	2009-2012	Retro	P or E 30 mg + A 2,250 mg + C 1,000 mg	7	66		75.8
Kim <sup>34</sup>	2013	2009-2010	RCT	L 30 mg + A 1,000 mg + C 500 mg	7	135	72.6	85.2

<sup>a</sup>All the medications were prescribed twice a day, except <sup>b</sup>An et al. (amoxicillin, three times a day).

ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; RCT, randomized-controlled trial; Retro, retrospective cohort study; PPI, proton pump inhibitor; A, amoxicillin; C, clarithromycin; O, omeprazole; R, rabeprazole; P, pantoprazole; L, lansoprazole; E, esomeprazole.



**Fig. 1.** The decreasing trend of *Helicobacter pylori* eradication rate with conventional triple therapy in Korea.

2012년에는 75.8%에 이르게 되었다(Fig. 1).<sup>12,13,15-31</sup>

### 3. 삼제요법 제균율 감소의 원인

삼제요법 제균율 감소의 가장 큰 원인은 항생제 내성의 증가에 있다. 특히 최근 clarithromycin에 대한 내성의 증가가 주요 원인으로 여겨진다. 한 메타분석에서는 clarithromycin에 대한 내성이 있는 경우, 삼제요법의 제균율이 50% 이상 감소하였음을 보고하였다.<sup>37</sup> 국내에서 과거 clarithromycin은 내성이 거의 관찰되지 않았으나, 최근 10년 동안 내성률이 점차 증가하고 있으며, 이것은 제균율 저하의 주요 원인이 되고 있다. 국내의 한 연구에서는 지난 10년의 기간을 나누어서 *H. pylori*의 항생제 내성에 대해 조사하였는데, 지난 10년간 항생제 내성은 꾸준히 증가하여 왔으며, 특히 clarithromycin은 2003-2005년 22.9%에서 2006-2008년 25.5%, 2009-2012년에는 37.0%로 의미 있게 증가하였다( $p=0.011$ ).<sup>38</sup> 이런 증가 추세는 삼제요법 제균율의 꾸준한 감소에 부합되는 경향을 보여준다. 따라서, 향후에도 clarithromycin 내성이 증가할 것으로 예측되는 상황에서 삼제요법의 제균율은 더욱 감소할 가능성이 있다.

### 4. 삼제요법의 치료기간의 연장

삼제요법 치료기간 연장과 관련된 제균율에 관한 무작위 전향적 연구에서는 7일 삼제요법이 14일 삼제요법에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났으나(83.6% vs. 86.6%, per-protocol 분석),<sup>15</sup> 다른 메타분석에서는 14일 삼제요법이 7일에 비해 제균율이 10% 정도 높았음을 보고하기도 하였다(OR 1.91, 95% CI 1.44-2.53).<sup>39</sup> 하지만 삼제요법의 연장치료가 clarithromycin 내성을 극복할 수 있을지는 부정적인 의견이 많다. Clarithromycin은 ribosome에 결합하여 *H. pylori* 치료

를 하는데, 내성이 있는 경우 ribosome에 결합하기 어려워진다. 이것은 단순히 clarithromycin의 투여용량과 기간을 연장하는 것으로는 clarithromycin의 내성을 극복하기 어렵다고 생각되는 근거이다.<sup>40</sup>

### 5. 향후 기대되는 제균요법들

현재 국내외에서는 기존 삼제요법 제균율의 감소를 극복하기 위해 다양한 제균 치료가 연구되고 있다. 그들 중에서 non-bismuth quadruple regimen에 해당되는 순차치료(sequential therapy)와 동시치료(concomitant therapy)가 대표적이며, 최근 이 두 가지 요법을 혼합한 치료(hybrid therapy) 등이 연구되고 있다. 이들 요법에서 기존 삼제 표준요법과 비교하여 제균율에 의미 있는 향상을 보여주는 결과들이 지속적으로 발표되고 있어, 향후 국내 *H. pylori* 초치료에 있어서도 표준 치료요법의 변화가 있을 것으로 예상된다.<sup>27,41,42</sup>

## 결론

삼제요법은 오랜 기간 동안 *H. pylori* 감염의 초치료 표준요법으로 사용되었으나, 지난 10여 년간 제균율은 꾸준히 감소하였음을 알 수 있었다. 특히 최근 2-3년간 삼제요법의 제균율은 80% 이하로 확인되어, report card에서 unacceptable regimen으로 분류된다.<sup>10</sup> 이러한 제균율 감소의 원인 중 하나로 clarithromycin에 대한 *H. pylori*균의 내성 증가를 생각할 수 있다. 따라서, 제균율을 증가시킬 수 있는 새로운 일차 표준치료가 제시되어야 할 시점이다.

## REFERENCES

- Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:237-246.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
- 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.
- 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.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:1-2.
- 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.
7. 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.
  8. Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. Helicobacter 1999;4:135-139.
  9. European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997;41:8-13.
  10. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. Helicobacter 2007;12:275-278.
  11. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al; *Helicobacter pylori* Pantoprazole Eradication (HELPE) Study Group. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. Helicobacter 2003;8:626-642.
  12. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:99-107.
  13. Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocellà L, Pera A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1269-1275.
  14. Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study. Clin Drug Investig 2006;26:403-414.
  15. 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.
  16. Zhang L, Shen L, Ma JL, et al. Eradication of *H pylori* infection in a rural population: one-day quadruple therapy versus 7-day triple therapy. World J Gastroenterol 2006;12:3915-3918.
  17. Kim SY, Jung SW. *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;58:67-73.
  18. 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.
  19. Choi YS, Cheon JH, Lee JY, et al. The trend of eradication rates of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: single center experience for recent eight years. Korean J Gastroenterol 2006;48:156-161.
  20. 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.
  21. Chung WC, Lee KM, Paik CN, et al. Inter-departmental differences in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: a single center study. Korean J Gastroenterol 2009;53:221-227.
  22. Na HS, Hong SJ, Yoon HJ, et al. Eradication rate of first-line and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, and reinfection rate after successful eradication. Korean J Gastroenterol 2007;50:170-175.
  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. 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.
  25. Jang HJ, Choi MH, Kim YS, et al. Effectiveness of triple therapy and quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Korean J Gastroenterol 2005;46:368-372.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  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. 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.
  32. Song JG, Lee SW, Park JY, et al. Trend in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in the last 11 years. Korean J Med 2009;76:303-310.
  33. Cho HJ, Bae RC, Lee SH, et al. The trend in the eradication rates of first- and second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in Daegu and Kyungpook provinces: a single center experience for the most recent 9 years. Korean J Med 2009;76:186-192.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Kim JY, Kim N, Park HK, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and eradication rate according to gastroduodenal disease in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;

- 58:74-81.
37. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, de Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy—the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-1055.
  38. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013;18:206-214.
  39. Jung HS, Shim KN, Park H, et al. Meta-analysis of the *H. pylori* eradication rates according to the duration of the first-line therapy. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2008;8:9-14.
  40. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.
  41. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:228-232.
  42. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.e1.