

ORIGINAL ARTICLE

Moxifloxacin 기반 순차 요법에 실패 후 2차 치료로써 Bismuth 포함 사제 요법의 헬리코박터 제균 치료 효과

권수훈¹, 이동호^{1,2}, 강재빈¹, 김나영^{1,2}, 박영수^{1,2}, 신철민¹, 윤혁¹, 최윤진¹

분당서울대학교병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소²

The Efficacy of Bismuth-containing Quadruple Therapy after Moxifloxacin-based Sequential Therapy Failure in *Helicobacter pylori* Eradication

Soohoon Kwon¹, Dong Ho Lee^{1,2}, Jae Bin Kang¹, Nayoung Kim^{1,2}, Young Soo Park^{1,2}, Cheol Min Shin¹, Hyuk Yoon¹ and Yoon Jin Choi¹

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital¹, Seongnam; Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Korea

Background/Aims: Moxifloxacin-based sequential therapy showed an excellent eradication rate as the first line treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. However, to the best of our knowledge, there were only a few studies on the treatment of those with failed moxifloxacin-based sequential therapy. Hence, this study was to investigate the efficacy of bismuth-containing quadruple therapy in those with failed moxifloxacin-based sequential or reverse sequential therapy for *H. pylori* eradication.

Methods: Between January 2013 and March 2016, we retrospectively analyzed patients who failed to eradicate *H. pylori* using moxifloxacin-based sequential (rabeprazole 20 mg bid and amoxicillin 1 g bid for 5-7 days, followed by rabeprazole 20 mg bid, metronidazole 500 mg bid, and moxifloxacin 400 mg qd for 5-7 days) and 10 days moxifloxacin-based reverse sequential therapy as the first line treatment. Then we investigated the eradication rates of bismuth-containing quadruple therapy as the second line treatment. All subjects had no history of *H. pylori* eradication before. Eradication rates were described as intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses. *H. pylori* status was evaluated by ¹³C-urea breath test 6 weeks after the end of the treatment. Moreover, we examined any side effects that caused discontinuation of therapy.

Results: Twenty-three patients received bismuth-containing quadruple therapy as the second line treatment. The overall eradication rates by ITT and PP analyses were 60.87% (n=14/23) and 73.68% (n=14/19). All the patients showed good compliance, and there were no serious adverse events.

Conclusions: Bismuth-containing quadruple therapy is insufficient as the second line eradication treatment after a failed attempt of moxifloxacin-based sequential or reverse sequential therapy. Large-scale clinical trials should be performed to establish better clinical evidence. (Korean J Gastroenterol 2018;71:196-203)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Therapy; Bismuth

Received March 22, 2017. Revised December 24, 2017. Accepted January 17, 2018.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이동호, 13620, 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Dong Ho Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dhljohn@yahoo.co.kr

Financial support: This work was supported by Korea Institute of Planning and Evaluation for Technology in Food, Agriculture, Forestry and Fisheries (IPET) through (High Value-added Food Technology Development Program), funded by Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (MAFRA) (No. 116017032HD030).
Conflict of interest: None.

서론

1984년 처음 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)가 발견된 후 이에 대한 많은 연구가 이루어졌으며, 위장관 질환 중에서는 만성 위축성 위염, 점막연관 림프조직 림프종, 소화성 궤양 및 위선암 등이 *H. pylori*와 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다. 국내 가이드라인에서 추천되고 있는 제균 치료의 대상은 반흔을 포함한 소화성 궤양, 점막연관 림프조직 림프종 그리고 조기위암에 대해 내시경적 절제술을 시행한 경우이다.¹ 현재까지 국내외적으로 인정되는 1차 치료 약제는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 포함한 표준 삼제 요법을 1-2주간 적용하는 것이다. 그러나 표준 삼제 요법은 점차 제균 성공률이 떨어져 현재 80% 정도에 이르며, 일부 지역에서는 25-60%까지 떨어진 것으로 보고하고 있다.^{2,4} 그로 인해 새로운 초치료 약제에 대한 많은 시도가 이루어지고 있으며, 여러 가지 대안 중 하나로 제안된 순차 요법은 표준 삼제 요법과의 제균 치료성적을 비교하였을 때 우월하다는 것이 증명되었다.⁵ 이러한 결과는 아시아 성인을 대상으로 시행한 연구에서도 마찬가지로, 1차 치료 약제로써 표준 삼제 요법보다 우수한 제균 성적을 보였다.⁶ 그러나 최근의 국내 보고에서는 순차 요법의 제균율이 다소 떨어지는 경향을 보이는데,^{7,8} 이는 clarithromycin 내성으로 인한 치료 실패의 가능성이 높아 다른 항생제 조합을 이용한 대안법이 제안되었다. 그리하여 clarithromycin 대신 moxifloxacin으로 대체한 moxifloxacin 기반 순차 요법이 대두되었고, 기존의 clarithromycin 기반 순차 요법에 비해 높은 제균율을 보였으며, 새로운 1차 치료법으로 각광받고 있는 hybrid와의 비교에서도 우월한 치료 성적을 보였다.⁹ Moxifloxacin 기반 역순차 요법은 순차 요법의 투약 순서를 반대로 하여 적용한 것으로, clarithromycin 기반 역순차 요법과 순차 요법과의 제균율 비교 연구에서 역순차 요법이 결코 순차 요법에 비해 열등하지 않다는 근거에 바탕을 두어 제안된 치료법이다.¹⁰ 그러나 아직까지 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법을 이용한 1차 치료에 실패한 경우 적절한 2차 약제에 대한 연구는 없는 실정이다.

Bismuth 포함 사제 요법은 clarithromycin의 내성이 의심되는 경우 1차 치료 약제로, 표준 삼제 요법에 치료 실패 시 2차 약제로 먼저 사용하기를 권고하고 있다.¹ 또한 1차 치료 약제 종류에 상관 없이 구제 요법으로 사용하였을 때 높은 치료 성공률을 보인 연구가 있으며,¹¹ 국내에서도 이와 비슷한 시도에서 높은 성공률을 보여^{12,13} 그 사용범위가 넓다고 할 수 있겠다. 그러나 bismuth 포함 사제 요법은 여러 약제들을 동시에 복용함으로써 약제 복용이 까다로워 순응도가 다소 떨어지며, 부작용이 잦아 중도 탈락의 위험이 있어 치료 실패로

까지 이어질 수도 있다.¹⁴

이에 저자들은 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법에 실패한 환자를 대상으로, 2차 약제로써의 bismuth 포함 사제 요법의 제균 성공률과 함께 약제 순응도 및 부작용에 대해 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 1월부터 2016년 3월까지 분당서울대학교병원에서 *H. pylori* 감염이 확인된 환자들 중 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법으로 초치료에 실패한 후 2차 약제로써 bismuth 포함 사제 요법을 적용한 경우를 대상으로 하여 후향적으로 조사하였다.

환자의 의무기록을 바탕으로 과거력, 동반 질환, 현재 흡연 여부, 음주 성향, 나이, 성별을 분석하였으며, 18세 미만이거나 이전의 위 절제술의 과거력, 심각한 동반 질환(비대상성 심부전증, 간부전증, 말기신부전증, 파종성 암 등)이 있거나 본 연구에서 사용된 약제들에 알레르기 반응의 과거력이 있는 경우 및 임신부는 제외하도록 하였다. 또한 과거 *H. pylori* 제균 치료력이 있는 경우 분석 대상에 포함시키지 않기로 하였다. 이는 18세 미만 및 임신부의 경우 quinolone에 금기이며 과거 위 절제술을 받은 경우 위장내 *H. pylori* 밀도 차이 등으로 인해 치료 효과에 차이가 있을 수 있으며, 심각한 동반 질환이 있는 경우 약제 복용이 어렵거나 용량 조절이 필요하여 제균율에 영향을 끼칠 수 있기 때문이다. 또한 이전 *H. pylori* 치료 과거력이 있다면 치료 약제에 이미 내성을 획득하였을 가능성으로 연구 결과에 오류를 야기할 수 있어 초치료 환자를 대상으로만 분석하였다. 본 연구는 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1702-384-110).

2. 방법

1) 치료 약제

초치료로써의 moxifloxacin 기반 순차 요법은 rabeprazole 20 mg과 amoxicillin 1 g을 하루 두 번 초기 5-7일간 투약하고, 이후 moxifloxacin 400 mg 하루 한 번, rabeprazole 20 mg과 metronidazole 500 mg 하루 두 번 5-7일간 투여하기로 하여 총 10-14일간 치료하도록 하였다. Moxifloxacin 기반 역순차 요법은 상기 방법의 투약 순서를 반대로 한 것으로써 총 10일간 치료하도록 하였다. 초치료에 실패한 환자군 중 2차 제균 치료 시행에 동의한 경우에 한해 환자들에게 bismuth 포함 사제 요법을 적용하기로 하여, tripotassium dicitrato bismuth 300 mg, tetracycline 500 mg, metronidazole 500 mg 하루

세 번과 rabeprazole 20 mg 하루 두 번 투약하여 총 10일간 치료하도록 하였다.

2) *H. pylori* 검사

H. pylori 감염의 진단을 위해 모든 환자에게 위십이지장 내 시경을 통한 campylobacter-like organism test (rapid urease test; Delta West, Bentley, WA, Australia)를 시행하였고, 1차 및 2차 치료 후 재균 성공 여부를 확인하기 위해서 약제 투약 후 6주째 ^{13}C -urea breath test (UBiTkIt; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 시행하였다. ^{13}C -urea breath test를 시행하기 전 환자들에게 결과에 영향을 줄 수 있는 모든 약제의 중단을 교육하였고, 항생제는 최소 4주 이상, PPI는 최소 2주 이상 복용 중단하도록 하였다. 검사 전 최소한 6시간 이상 금식하도록 하고 검사 당일 구강을 헹군 다음 100 mg의 ^{13}C -urea powder를 물 100 mL에 섞어서 마시고, 20분 뒤 호흡 채집 주머니에 날숨을 모으도록 하였다. 이를 동위원소 질량분석기(UBiT-IR 300[®]; Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 분석하였다.¹⁵

3) 치료 효과 및 순응도, 부작용 분석

Bismuth 포함 사제 요법의 재균 성공 여부는 의도된 대로 (intention-to-treat, ITT) 분석과 계획서 순응군(per-protocol, PP) 분석으로 표현하였으며, 순응도 및 부작용에 대해 평

가하였다. 약제 순응도는 처방한 약제의 복용 정도에 따라 퍼센트값(%)으로 표현하였고, 부작용은 약물 치료 이후 경험하였던 증상들을 자유 형식으로 보고하도록 하였으며, 필요 시 부작용 증상에 대한 대증적 치료를 시행하였다.

4) 통계분석

연속형 변수는 관측 대상수, 평균±표준편차로 제시하였고, 범주형 변수는 빈도와 백분율의 형태로 표현하였다. 모든 연속형 변수들에 대하여 정규성 검정을 시행한 후 독립표본 t-검정, 범주형 변수들에 대해서는 Fisher의 정확한 검정으로 분석하였다.

재균 성공률은 백분율로 제시하고, 95% 신뢰구간은 clopper-pearson 방법을 이용하여 산출하였다. 모든 p-value는 소수점 3자리까지 기술하고, 0.5 미만일 때 유의한 것으로 간주하였다. 통계 처리용 프로그램은 IBM SPSS statistics version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 환자 특성

총 29명의 환자들이 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법으로 1차 치료에 실패를 경험하였다. 1차 치료 약제별로 살펴보면 10일간의 moxifloxacin 포함 순차 요법으로 치

Table 1. Baseline Characteristics of Enrolled Patients according to the First Line Therapy

Variable	10 days sequential (n=10)	14 days sequential (n=5)	Reverse sequential (n=8)	p-value
Age	63.50±1.59	59.4±3.36	61.0±2.95	0.125
Sex				
Male	6 (60)	3 (60)	2 (25)	0.294
Female	4 (40)	2 (40)	6 (75)	0.294
Current smoker	0	0	0	
Alcohol consumption	0	0	0	
EGD findings				0.052
Gastritis	9 (90)	5 (100)	7 (87.5)	
Duodenal ulcer	1 (10)	0	1 (12.5)	
Underlying diseases				
HTN	4 (50)	1 (12.5)	3 (37.5)	0.743
DM	1 (100)	0	0	>0.999
Hyperlipidemia	1 (50)	0	1 (50)	>0.999
Thyroid disease	0	1 (50)	1 (50)	0.308
Time interval (days) ^a	67.42±43.56	63.86±36.23	77.40±64.07	0.125
Second line treatment results				
Eradicated	4 (40)	4 (80)	6 (75)	0.257
Not eradicated	3 (30)	0	2 (25)	0.563
Follow up loss	3 (30)	1 (20)	0	0.298

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

EGD, esophagogastroduodenoscopy; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus.

^aTime intervals between first and second treatment.

로 실패한 경우 13명 중 10명이, 14일간의 순차 요법으로 치료 실패한 7명 중 5명이 각각 bismuth 포함 사제 요법으로 2차 치료하였다. 역순차 요법인 경우 9명이 치료 실패를 경험하였으며, 그중 8명이 bismuth 포함 사제 요법으로 치료하였다. 그리하여 총 23명의 환자들이 본 연구 분석에 포함되었다.

23명 중 남자는 11명(47.8%), 여자는 12명(52.2%)이었으며, 평균 연령은 61.74 ± 6.76 세로, 남자(63 ± 1.56 세)와 여자(60.58 ± 2.31 세) 두 군 간에 통계학적 차이는 없었다(p -value=0.928). 1차 치료 약제 종류별로 살펴보면 moxifloxacin 순차 요법 10일, 14일 및 역순차 요법 각각 63.5 ± 1.59 세, 59.4 ± 3.36 세, 61.0 ± 2.95 세의 분포를 보이며, 역시 세 군 간에 통계학적 차이는 없었다(p -value=0.125).

1차와 2차 치료 간격은 세 군에서 64.42 ± 43.56 일, 63.86 ± 36.23 일, 77.4 ± 64.07 일로 유의한 차이를 보이지 않았다(p -value=0.125). 23명의 환자 모두에서 위 내시경을 시행하였으며, 2명의 십이지장궤양을 제외하고는 모두 위염의 소견을 보였다. 1차 치료 약제별 각 군에서의 환자 특성 및 bismuth 포함 사제 요법의 제균 성적은 Table 1과 같다.

2. 치료 효과

23명의 환자 모두 10일간의 bismuth 포함 사제 요법을 투약 받았으며, 4명의 추적 관찰 탈락이 있었다. 전반적인 제균율은 ITT 분석에서 60.87% ($n=14/23$, 95% 신뢰구간 38.54-80.29%),

PP 분석에서 73.68% ($n=14/19$, 95% 신뢰구간 48.80-80.85%)의 치료 성적을 보였다. 1차 치료 약제로써 moxifloxacin 기반 순차 요법을 사용하였던 경우 ITT 분석에서 53.33% ($n=8/15$, 95% 신뢰구간 26.59-78.73%), PP 분석에서 72.73% ($n=8/11$, 95% 신뢰구간 39.03-93.98%)의 제균 성공률을 보였으며, moxifloxacin 기반 역순차 요법을 1차 치료로 시행하였을 경우에는 75% ($n=6/8$, 95% 신뢰구간 34.91-96.89%)의 성적을 보였다.

1차 약제로 10일 및 14일간의 moxifloxacin 포함 순차 요법을 적용한 경우의 제균율 비교에서 40% (4/10) vs. 80% (4/5) (ITT 분석, p -value=0.282) 및 57.14% (4/7) vs. 100% (4/4) (PP 분석, p -value=0.236)의 결과를 보여 순차 요법의 치료 기간은 bismuth 포함 사제 요법의 제균율에 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다. 1차 약제 각각의 종류에 따른 bismuth 포함 사제 요법의 제균율 차이에서도, ITT 분석(p -value=0.257) 및 PP 분석(p -value=0.278) 모두에서 통계적으로 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

1차와 2차 치료 사이의 간격은 치료 성공군에서 63.86 ± 36.23 일, 실패군에서 77.40 ± 64.07 일로 두 군 간에 차이는 없었다(p -value=0.964). 또한 성별, 흡연, 음주 성향, 동반 질환 유무는 치료 결과에 영향을 미치지 않았으며, 내시경 소견은 위염인 경우에서 제균 성공과 연관이 있는 것처럼 보였으나, 통계학적 유의성은 없었다(p -value=0.052) (Table 2).

3. 순응도, 부작용

Bismuth 포함 사제 요법을 복용한 환자 23명 중 4명의 추적 관찰 탈락을 제외한 19명은 모두 예정대로 약제 투약을 종료하여 100%의 순응도를 보였다. 부작용으로 가장 흔히 경험한 증상은 메스꺼움($n=4$)이었으며, 다음으로 명치부 쓰림($n=2$), 소화불량($n=1$), 복부 불편감($n=1$), 피로감($n=1$), 설사($n=1$) 순이었다. 그러나 상기 증상들로 인해 약제 복용이 중단되는 경우는 없었으며, 대부분 치료 종료 후 증상이 자연적으로 호전되었거나 보존적 치료로 완쾌되었다.

고 찰

*H. pylori*에 대한 표준 삼제 요법의 제균 치료 실패율이 점차 증가하고 있다. 제균 치료 실패의 원인으로는 항생제 내성, 치료 순응도, 위강내 *H. pylori*의 밀도 차이, Cag A 상태 및 흡연 등이 관여하는 것으로 알려져있다. 이 중 가장 중요한 것은 이전 치료 약제에 대한 내성 발현이다.¹⁶ 표준 삼제 요법의 구성요소 중 하나인 clarithromycin은 지난 20여 년 동안 호흡기 감염뿐만 아니라 여러 감염병의 치료 약제로 사용되면서 점차 내성이 증가하게 되었고, 결국 *H. pylori* 치료 실패로

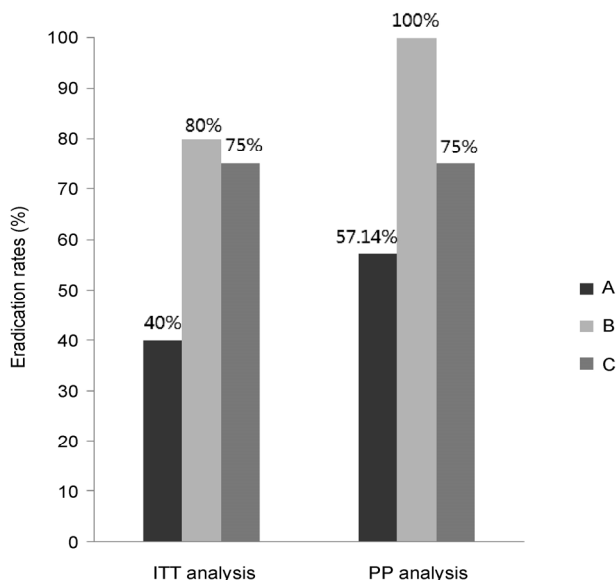


Fig. 1. Comparison of eradication rates according to the first line therapy. Eradication rates are presented by intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses. There was no statistically significant difference according to the first line therapy by both ITT (p -value=0.257) and PP analyses (p -value=0.278). A, 10 days sequential; B, 14 days sequential; C, reverse sequential.

Table 2. Comparison of Eradicated and not Eradicated Groups

Variable	Total (n=19)	Eradicated (n=14)	Not eradicated (n=5)	p-value
Age	62.74±6.38	62.50±7.08	63.40±4.39	0.964
Sex				
Male	9 (47.4)	7 (50)	2 (40)	>0.99
Female	10 (52.6)	7 (50)	3 (60)	>0.99
Current smoker	0	0	0	
Alcohol consumption	0	0	0	
EGD findings				0.052
Gastritis	18 (94.7)	18 (100)	0	
Duodenal ulcer	1 (5.3)	0	1 (100)	
Underlying diseases				
HTN	7 (100)	6 (85.7)	1 (14.3)	0.602
Hyperlipidemia	2 (100)	1 (50)	1 (50)	>0.999
Thyroid disease	1 (100)	1 (100)	0	>0.999
Time intervals (days) ^a	67.42±43.56	63.86±36.23	77.40±64.07	0.964
First line therapy regimen				0.278
10 days sequential	7 (36.8)	4 (57.14)	3 (42.86)	
14 days sequential	4 (21.1)	4 (100)	0	
Reverse sequential	8 (42.1)	6 (75)	2 (25)	
Adverse events ^b				
Nausea	4 (21.1)	3 (75)	1 (25)	>0.999
Epigastric soreness	2 (10.5)	2 (100)	0	0.687
Dyspepsia	1 (5.3)	1 (100)	0	0.823
Abdominal discomfort	1 (5.3)	0	1 (100)	0.559
Fatigue	1 (5.3)	0	1 (100)	0.559
Diarrhea	1 (5.3)	1 (100)	0	0.823

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

EGD, esophagogastrroduodenoscopy; HTN, hypertension.

^aTime intervals between first and second treatment; ^bAdverse events of bismuth-containing quadruple therapy.

까지 이어지게 되었다.¹⁷⁻²⁰ 2000년 이후 국내외 항생제 내성률 보고에 따르면, 한국은 clarithromycin 내성률 20% 이상, metronidazole 내성률 40% 이상, quinolone 내성률 10% 이상으로, 내성의 문제가 심각한 나라 중 하나이다.²¹ 국내 한 기관에서 실시한 *H. pylori* 균주의 clarithromycin 내성률은 2003년부터 2005년까지 22.9%, 2006년부터 2008년까지 25.5%, 2009년부터 2012년까지 37.0%까지 지속적으로 증가하는 추세이다.²² 그로 인해 1998년부터 2013년까지 국내 1차 표준 삼제 요법의 제균율을 분석한 메타 연구에서 1998년에 82%에 달하던 제균율이 점차적으로 감소하여 2013년에 76.4%까지 떨어지게 되었다.²³

표준 삼제 요법은 약제 순응도가 좋고, 부작용이 경하지만 가장 큰 문제인 항생제 내성으로 인해 제균 성공률이 감소하는 추세이기 때문에, 1차 치료 약제로써 이를 대체할 수 있는 치료법에 대한 관심이 높다. Bismuth 포함 삼제 요법, 순차 요법, 동시 요법 및 hybrid 요법 등이 그 대안으로 제시되고 있으며, 이들은 일차 치료 약제로써 어느 정도 성공률을 보이고 있다.^{24,25}

순차 요법의 이론적 근거는 내성이 상대적으로 적은 amoxicillin으로 위내의 *H. pylori* 밀도를 낮춘 후에 clarithromycin

및 metronidazole을 투약함으로써 제균 효과를 증대시킨다는 것이다. Clarithromycin 내성이 높은 지역에서는 순차 요법이 상대적으로 더 효과적이라고 알려져 있고, 체계적 문헌 고찰에 따르면 표준 삼제 요법보다 12% 더 제균 성공률이 높다.⁵ 그러나 국내에서 이루어진 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구에 따르면 예상보다 제균 성공률이 그리 높지 않음을 알 수 있다(79.4% [ITT 분석] 및 86.4% [PP 분석]).²⁶ 이러한 한계점을 극복하기 위해 순차 요법 구성요소 중 일부를 수정하여 적용하는 시도가 있었는데, 그중 하나가 moxifloxacin의 투여이다. Moxifloxacin은 생체이용률이 89%에 달하는 것으로 알려져 있어 체액과 조직에 침투를 잘 하며,²⁷ 다른 quinolone과 비교하였을 때 부작용이 경하고 약제 상호 간 작용이 적은 것으로 알려져 있어 여러 감염병 치료에 이용되고 있다.²⁸ 이러한 점을 순차 요법에 접목하여 내성률이 높은 clarithromycin 대신 moxifloxacin을 사용한 것이 moxifloxacin 기반 순차 요법이다. Moxifloxacin 기반 순차 요법에 대한 한 메타분석에서, *H. pylori*에 대해 73.3-96.8%의 제균율(ITT 분석)을 보여, 표준 삼제 요법을 대체할 만한 1차 치료 약제로써의 가능성을 제시한 바 있다. 약제 순응도는 대체로 좋은 편이었으며, 부작용 발생은 표준 삼제 요법과 비교 시 차이가 없었

다.²⁹ 국내 clarithromycin 기반 순차 요법과 moxifloxacin 기반 순차 요법의 1차 치료제로써의 효과를 비교 분석한 연구에서 ITT 분석(71.6% vs. 91.3%) 및 PP 분석(75.3% vs. 93.6%) 모두 moxifloxacin 기반 순차 요법의 제균 성적이 우수하였다.³⁰

10일간의 clarithromycin 순차 요법과 역순차 요법의 제균 치료 효과를 비교하였을 때 두 치료법 간의 제균을 차이를 보이지 않았던(91.9% vs. 96.7%, p-value=0.44) 점을 이론적 바탕으로 하여,¹⁰ 초반에 PPI, moxifloxacin과 metronidazole 세 가지 약제를 투여한 뒤 후반기에 PPI와 amoxicillin을 투여하는 moxifloxacin 기반 역순차 요법도 새로운 1차 치료 약제로 주목받고 있다.

순차 요법의 실패 시 유럽의 가이드라인에서는 PPI, amoxicillin과 levofloxacin으로 이루어진 구제 요법을 사용하기를 권고하고 있다.³¹ 그러나 이러한 구제 요법 또한 점차로 성공률이 떨어져 제균율이 77.5%밖에 이르지 않는다.³²⁻³⁵ 항생제 내성이 문제가 되어 새로운 약제들의 치료 성공률이 지속적으로 떨어지고 있는 상황으로, clarithromycin뿐만 아니라 fluoroquinolone도 국내 보고에서 내성률이 증가하고 있는 추세여서 moxifloxacin 기반 순차 요법 또한 국내에서 그 성공률이 떨어질 가능성이 높다. 이러한 경우 2차 치료 약제 선정에 있어 어려움이 따를 수 있는데, 치료 실패 이후 다제 내성균의 발현이 증가하게 되며,³⁶ 이전에 노출된 적이 없는 항생제로 2차 약제를 구성한다는 원칙에 입각하였을 때 사용할 수 있는 항생제 조합이 별로 남아있지 않게 되기 때문이다.¹

Bismuth 포함 사제 요법은 현재까지 많은 연구가 이루어진 치료법으로, 기존의 축적된 데이터가 많은 상태이다. 2차 치료 약제로써 bismuth 포함 사제 요법의 14일과 7일간 제균을 비교 분석에서 7일보다 14일간 사용한 경우 제균 성적이 더 좋았다(77.2% vs. 93.6%, p-value=0.001). 그리고 치료 기간이 늘어났다고 하여 약제에 대한 순응도가 떨어지거나, 부작용이 유의하게 증가하지는 않았다.¹³ 790명을 대상으로 시행한 다른 연구에서도 마찬가지로 14일간 사용한 경우가 7일보다 ITT 분석(67.4% vs. 72.8%, p-value=0.028) 및 PP 분석(78.2% vs. 84.1%, p-value=0.009) 모두 유의하게 제균 성적이 더 좋았으며, 순응도 및 부작용은 통계학적으로 유의하게 차이가 나지 않았다.³⁷ 또한 2차 이상의 제균 치료를 시도한 경우를 분석한 보고에서도 연구자마다 가장 많이 선택한 약제는 bismuth 포함 사제 요법이었으며, 제균 치료 성공률 또한 다른 약제들보다 높게 나타났다(ITT 70% 이상, PP 85% 이상).¹¹

그리고 metronidazole, clarithromycin 및 quinolone에 내성이 확인된 *H. pylori*의 구제 요법에서 bismuth 포함 사제 요법의 제균율을 분석한 연구에서 metronidazole에 내성이 있더라도 제균 성공률이 81% (ITT 분석) 및 86% (PP 분

석)에 이르는 치료 결과를 보였다.³⁸ 2017년 새로 발표된 *H. pylori* 치료 가이드라인에서 clarithromycin 내성이 의심되거나, 기존에 macrolide계열의 항생제에 노출된 적이 있다면 bismuth 포함 사제 요법을 1차 약제로 사용하길 권고하고 있으며, metronidazole에 내성이 있더라도 그 영향이 심각할 정도가 아니기 때문에 bismuth 포함 사제 요법을 적용하도록 하고 있다.³⁹ 또한 표준 삼제 요법과 bismuth 포함 사제 요법의 치료 효과를 비교한 메타분석에서 bismuth 포함 사제 요법은 clarithromycin의 내성을 극복하였으며, metronidazole에 내성이 있더라도 제균율에 영향을 끼치지 않는 결과를 보였다.⁴⁰ 이처럼 bismuth 포함 사제 요법은 기존의 항생제 내성을 극복하는 여러 결과들을 보여주었기 때문에 moxifloxacin 포함 순차 요법의 제균 실패 시 구제 요법으로 적용해 볼 수 있을 것으로 기대된다.

그러나 본 연구에서는 bismuth 포함 사제 요법의 전반적인 제균 성공률이 ITT 분석에서 60.87%, PP 분석에서 73.68%로 다소 만족스럽지 못한 결과를 보였다. 비록 모든 환자에게서 순응도가 좋았고, 경미한 부작용만 있었지만 제균율이 기대만큼 높지 않아 새로운 대안으로 제시할 수 없게 되었다. 14일간의 moxifloxacin 포함 순차요법에 실패하였던 경우에는 다소 제균 성공률이 높은 것처럼 보이나, 10일간의 순차 요법과 비교 시 통계학적으로 차이가 없는 것으로 나타났다. 이러한 것은 역순차 요법과의 비교 시에도 마찬가지였다.

본 연구에는 몇 가지 한계점들이 있는데, 우선 절대적으로 환자 수가 적다는 것이다. 그러나 이전의 본 기관에서 진행한 연구에서 1차 치료로써 moxifloxacin 기반 순차 요법을 사용한 환자 수가 많지 않았으며, 그나마 제균 성적이 94.1% (n=128/136)에 달해, 2차 치료 대상자 자체의 선정이 쉽지 않았다.⁹ Bismuth 포함 사제 요법의 제균 성적이 기대에 미치지 못한 결과로 나온 것 역시 대상자 수가 많다면 달라질 수 있을 것이라 추측된다.

이번 연구 관찰 기간 중 10일간의 moxifloxacin 포함 순차 요법으로 치료 실패한 환자는 13명, 14일간의 순차 요법으로 7명이었다. 전자의 경우 13명 중 10명이 bismuth 포함 사제 요법으로 치료하였으며, 2명은 치료 거부, 1명은 rifaximin, moxifloxacin, amoxicillin과 PPI로 구성된 치료를 하였으나 실패하였고 3차 치료는 하지 않기로 하였다. 후자의 경우 7명 중 5명이 bismuth 포함 사제 요법을 받았으며 1명은 치료 거부, 나머지 1명은 표준 삼제 요법을 적용하여 제균에 성공하였다. 역순차 요법으로 치료한 환자 중 9명이 제균 실패를 경험하여 본 연구에 포함되었다. 이 중 8명이 bismuth 포함 사제 요법을 투여받았고, 나머지 한 명은 bismuth, moxifloxacin, metronidazole, amoxicillin과 PPI로 구성된 약제로 2차 치료 하여 제균되지 않았으나 3차 치료는 하지 않기로 하였다. 요

약하자면 1차 치료에 실패한 총 29명 중 bismuth 포함 사제 요법으로 치료한 경우 23명, 치료 거부 3명, 다른 약제로 치료 시도한 경우가 3명이었다. 2차 치료를 결정한 경우에 있어 약제 선정은 무작위로 진행되었다.

두 번째로, 분석 대상 환자 대부분의 위십이지장 내시경 소견이 위염으로써, 실제 국내의 제균 치료의 적응증이 되는 소화성 궤양의 경우에는 제균율이 본 연구와 달라질 수 있다는 점이다. 세 번째로, 항생제 내성 검사를 시행하지 않아 치료 실패가 항생제 내성에 의한 것인지 확인할 수 없었으나 아직까지 항생제 내성 검사 시행에 대한 명확한 규정이 없고, 일부 가이드라인에서는 두 번의 치료 실패 시 항생제 내성 검사를 하도록 권고하고 있어,³¹ 2차 치료까지는 항생제 내성 검사는 불필요한 것으로 생각된다. 마지막으로 기존의 bismuth 포함 사제 요법의 연구들에서는 치료기간을 늘릴수록 효과가 더 좋은 것으로 나타났기 때문에 본 연구에서도 10일이 아닌 14일간 투여하였다면 제균율이 좀 더 증가하였을 것으로 추측된다.

몇 가지 제한점에도 불구하고, 본 연구는 표준 삼제 요법의 제균율이 떨어지는 현 시점에서 초치료의 대안 중 하나로 제안된 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법의 치료 실패 시 구제 요법으로써의 bismuth 포함 사제 요법의 제균 성공률 및 순응도, 부작용을 알아보고, 하나의 대안을 제시하였다는 데 그 의의가 있다고 할 수 있겠다. 비록 기대 이하의 제균 성적을 보였지만 대상자 수를 더 늘리고 치료 기간을 14일간으로 확보하는 등의 추가적인 연구를 통하여 moxifloxacin 기반 순차 요법의 실패 시 구제 요법으로써의 역할을 확인하는 노력이 필요하겠다.

요 약

목적: 전 세계적으로 표준 삼제 요법의 *H. pylori*균 제균율이 떨어지고 있어 새로운 약제에 대한 필요성이 대두되고 있으며, moxifloxacin 기반 순차 요법은 새로운 대안 중 하나로 주목받고 있다. 그러나 여러 가지 항생제로 이루어진 이 치료에 실패 시 적절한 2차 약제 선정에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다. Bismuth 포함 사제 요법은 여러 연구를 통해 clarithromycin 및 metronidazole 내성이 있는 경우에도 높은 제균율을 보이는 치료 약제로 알려져 있다. 본 연구는 새로운 초치료 약제인 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법에 실패한 경우 bismuth 포함 사제 요법의 2차 치료 약제로써 효과 및 순응도, 부작용에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 2013년 1월부터 2016년 3월까지 분당서울대학교병원에서 *H. pylori* 감염자 중 초치료로써 moxifloxacin 포함 순차 요법 및 역순차 요법에 제균 실패하고, 2차 치료로써 bismuth 포함 사제 요법을 시행한 환자 23명을 대상으로 하였

다. 의무기록을 바탕으로 연령, 성별, 흡연 여부, 음주 성향, 동반 질환, 제균 성공률, 순응도 및 부작용에 대해 조사하였다.

결과: 총 23명의 환자에서 bismuth 포함 사제 요법을 적용하여 치료하였고, 4명의 추적 관찰 탈락이 있었다. 전반적인 제균율은 ITT 분석에서 60.87% (14/23), PP 분석에서 73.68% (14/19)의 제균율을 보였다. 모든 환자들의 순응도는 100%였으며, 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

결론: Bismuth 포함 사제 요법은 moxifloxacin 기반 순차 요법 및 역순차 요법에 실패한 환자에게 있어 아직까지 2차 약제로써 만족스러운 효과를 기대하긴 어렵겠지만, 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 연구를 진행하여 이에 대해 입증하는 과정이 필요하겠다.

색인단어: 헬리코박터 파일로리; 제균 치료; Bismuth

REFERENCES

- 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.
- Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10:668-671.
- Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:321-331.
- De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:783-785.
- Gatta L, Vakili N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-3079; quiz 1080.
- Yoon H, Lee DH, Kim N, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1801-1809.
- 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.
- 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.
- Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. Efficacy of moxifloxacin-based sequential and hybrid therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2015;21:10234-10241.
- Tsay FW, Wu DC, Kao SS, et al. Reverse sequential therapy achieves a similar eradication rate as standard sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial.

- Helicobacter* 2015;20:71-77.
11. Shaikh T, Fallone CA. Effectiveness of second through sixth line salvage *Helicobacter pylori* treatment: bismuth quadruple therapy is almost always a reasonable choice. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:7321574.
 12. 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.
 13. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38-45.
 14. Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:46-51.
 15. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci* 2014;59:1235-1243.
 16. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17:3971-3975.
 17. Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1023-1029.
 18. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1970-1975.
 19. 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.
 20. Nishizawa T, Suzuki H, Suzuki M, Takahashi M, Hibi T. Proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin versus proton pump inhibitor-amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2012;51:114-116.
 21. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:59-70.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64:2347-2377.
 28. Edlund C, Beyer G, Hiemer-Bau M, Ziege S, Lode H, Nord CE. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2000;32:81-85.
 29. Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM. Fluoroquinolone sequential therapy for *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2015;35:719-730.
 30. Hwang JJ, Lee DH, Lee AR, et al. Efficacy of moxifloxacin-based sequential therapy for first-line eradication of *Helicobacter pylori* infection in gastrointestinal disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:5032-5038.
 31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
 32. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, Vinagre G, Barrio J, McNicholl AG. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:652-656.
 33. Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis* 2007;39:1001-1005.
 34. Manfredi M, Bizzarri B, de'Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection: sequential therapy followed by levofloxacin-containing triple therapy provides a good cumulative eradication rate. *Helicobacter* 2012;17:246-253.
 35. Pontone S, Standoli M, Angelini R, Pontone P. Efficacy of *H. pylori* eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2010;42:541-543.
 36. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:6-13.
 37. 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.
 38. Muller N, Amiot A, Le Thuaut A, Bastuji-Garin S, Deforges L, Delchier JC. Rescue therapy with bismuth-containing quadruple therapy in patients infected with metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* strains. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:517-524.
 39. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-239.
 40. 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.