

ORIGINAL ARTICLE

# 헬리코박터 파일로리 제균에서 10일 사제 동시 치료와 Rebamipide, Ecabet 추가 요법의 치료성적의 비교

김준환, 김경원, 이준수, 김수영, 김경오, 김윤재, 권광안, 박동균, 정준원

가천대학교 길병원 소화기내과

## The Efficacy of Rebamipide or Ecabet Sodium Supplementation for *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Compared with Quadruple (Concomitant) Regimen

Joonhwan Kim, Kyungwon Kim, Jun Soo Lee, Su Young Kim, Kyung Oh Kim, Yoon Jae Kim, Kwang an Kwon, Dong Kyun Park and Jun-Won Chung

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

**Background/Aims:** Although some previous studies reported that a treatment combined with mucoprotective agent could improve the eradication rate in dual or triple therapy, there are other reports that question the efficacy of combining these drugs in concomitant therapy (CoCTx). The aim of this study was to investigate the effects of rebamipide or ecabet on the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication combined with CoCTx.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 277 patients with proven *H. pylori* infection. They were assigned to one of 3 regimens for 10 days, twice daily: (a) CoCTx (n=118): lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1 g, metronidazole 500 mg, and clarithromycin 500 mg; (b) CoCTx+rebamipide (100 mg) (n=85); (c) CoCTx+ecabet (1 g) (n=74).

**Results:** The baseline characteristics were not significantly different. *H. pylori* eradication rates were 82.2% (97/118) in CoCTx, 90.6% (77/85) in CoCTx+rebamipide, and 89.2% (66/74) in CoCTx+ecabet (p=0.17), which were statistically insignificant. Overall adverse events were more frequently reported in the CoCTx+rebamipide (50.6%, 43/85) and CoCTx+ecabet (44.6%, 33/74) groups than in the CoCTx (32.2%, 38/118) (p = 0.03) group. Drug compliances were not different between three groups (CoCTx: 95.8%, 113/118; CoCTx+rebamipide: 92.9%, 79/85; CoCTx+ecabet 98.6%, 73/74) (p=0.209). Multivariate analysis showed that the risk of eradication failure was significantly increased with decreased drug compliance (odds ratio 3.52, 95% confidence interval 1.00-12.32; p=0.05).

**Conclusions:** Addition of these mucoprotective agent was not superior to CoCTx alone for eradicating *H. pylori* infection with frequent adverse events. Rather, drug compliance is the most related factor affecting the eradication rate. Our data suggest the importance of drug compliance over the drugs used. (Korean J Gastroenterol 2018;71:204-212)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Therapeutics; Rebamipide; Ecabet sodium

## 서론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 전 세계 인구의 50% 이상이 감염되어 있으며 사람의 위점막에 기생하여 만성 위염,

소화성 궤양, 변연부 B세포 림프종, 위선암에 이르는 상부위장관 질환의 중요한 원인인자로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 따라서 효과적인 *H. pylori* 제균의 중요성이 강조되고 있다. 현재까지 일차 치료로 권고되는 삼제 요법은 amoxicillin 또는 metronidazole,

Received December 19, 2017. Revised February 13, 2018. Accepted March 2, 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: 정준원, 21565, 인천시 남동구 남동대로774번길 21, 가천대학교 길병원 소화기내과

Correspondence to: Jun-Won Chung, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: junwonchung@daum.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

clarithromycin, proton pump inhibitor (PPI)를 병합한 치료법이다.<sup>3,4</sup> 이는 2013년도에 개정된 국내 진료지침에서도 권고하고 있으며, 과거에는 90%에 이르는 제균율을 보였었다.<sup>5</sup> 하지만 국내외에서 항생제에 대한 내성 균주 출현 증가, 부적절한 약물 순응도, 약물 부작용 등의 이유로 제균율이 감소하고 있는 추세이며, 이에 대한 대안으로 PPI와 세 가지 항생제를 사용하는 형태의 치료가 시도되고 있으며, 대표적으로 순차 치료(sequential therapy)와 동시 치료(concomitant therapy)가 존재한다. 순차 치료는 첫 5일간은 amoxicillin과 PPI를 투여하고, 이후 나머지 5일간은 clarithromycin, metronidazole과 PPI를 투여하는 방법이다. 반면 동시 치료는 bismuth 비포함 사제 치료(non-bismuth quadruple therapy)로 불리는데 PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 동시에 투약하는 방법이다. 이 같은 다양한 형태의 치료 이외에도 치료기간 조정, 새로운 약물 도입 등 여러 시도가 이루어지고 있다.<sup>6</sup> 항균 보조제도 그 시도 중 하나로 PPI를 기반으로 하는 삼제 요법에 vitamin C, probiotics, lactoferrin 등을 추가하여 제균율을 확인하는 연구가 진행되었으나 현재까지 뚜렷한 성과는 없는 실정이다.<sup>7,8</sup>

본 연구에서 다룰 점막 보호제인 rebamipide (Mucosta®; Otsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan)와 ecabet sodium (Gastrex®; Jeil Pharmaceutical Co., Seoul, Korea)은 일본에서 개발된 약물로 위점막을 보호하여 위염, 위궤양 치료에 사용되며, *H. pylori*의 증식과 생장을 억제하여 제균 치료에도 이용될 수 있다는 보고가 있다.<sup>9-16</sup> *H. pylori* 제균 치료에 이 같은 rebamipide나 ecabet sodium을 추가하였을 때의 치료 효과에 대한 연구는 현재로서는 미흡한 편이다. 이에 저자들은 rebamipide를 병합한 사제 동시 치료와 ecabet sodium을 병합한 사제 동시 치료 그리고 기존의 사제 동시 치료를 한 환자들 간의 *H. pylori* 제균율 및 약물 순응도, 부작용을 비교하였으며 제균율에 영향을 주는 인자들도 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 2015년 6월부터 2017년 12월까지 가천대학교 길병원을 내원하여 상부위장관 내시경을 통한 급속요소분해 효소 검사나 조직 검사 및 Giemsa 염색에서 *H. pylori* 감염이 처음으로 확인되어 소화성 궤양, 위염 및 위 용종, 조기위암으로 내시경 점막하 절제술을 받았던 환자들을 대상으로 하였다. 총 277명의 환자들은 10일간의 제균 치료를 마치고 최소 4주 후 <sup>13</sup>C-요소호기 검사(UBiT-IR 300/<sup>13</sup>C-Urea breath test system; Otsuka, Tokyo, Japan)를 시행하였으며, 이들

의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 대상 선정 시 심각한 기저 질환을 가진 16세 미만 혹은 80세 이상의 환자, 약물에 알레르기 반응을 보인 환자, 치료 시작 4주 이내 H<sub>2</sub> blocker, 항생제, PPI를 복용한 환자, 임신 혹은 수유 중인 환자는 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) *H. pylori* 제균 요법

*H. pylori* 제균 치료로 사제 동시 치료와 rebamipide, ecabet 추가 요법을 시행하였다. 동시 치료는 lansoprazole (30 mg), amoxicillin (1,000 mg), metronidazole (500 mg), clarithromycin (500 mg)을 10일간 하루 2회 투여하였다. Rebamipide 추가 요법은 rebamipide (100 mg), ecabet 추가 요법은 ecabet sodium (1,000 mg)을 10일간 하루 2회 동시 치료에 추가하여 투여하였다. 전체 복용해야 할 약의 90% 미만을 복용한 경우를 불충분한 약물 순응도로 정의하였다.

#### 2) *H. pylori* 감염의 판정

상부위장관 내시경 검사를 통한 조직 검사로 급속요소분해 효소 검사에서 양성으로 나타나거나, 조직 검체 Giemsa 염색을 통해 *H. pylori*를 발견하거나, <sup>13</sup>C-요소호기 검사 중 양성으로 나타나는 것 중 어느 한 가지라도 양성이면 *H. pylori* 감염 양성으로 판정하였다.

#### 3) 제균 판정

치료 후 제균 판정은 적어도 2주 이상 PPI를 중단한 후 제균 치료 종료 4주 후에 시행한 <sup>13</sup>C-요소호기 검사를 이용하였고, 양성(cutoff value: 2.5‰)인 경우 제균 실패로 정의하였다.

#### 4) 통계분석

통계처리는 윈도우용 SPSS 소프트웨어 ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 비연속 변수는 Fisher's exact test를 이용하였고, 연속형 변수에 대해서는 1-way analysis of variance test를 시행하였다. 제균 실패율과 임상 인자 간의 관계를 알기 위해 단변량 회귀분석 후에 유의한 변수들에 대해서 stepwise regression analysis를 통해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자 분석

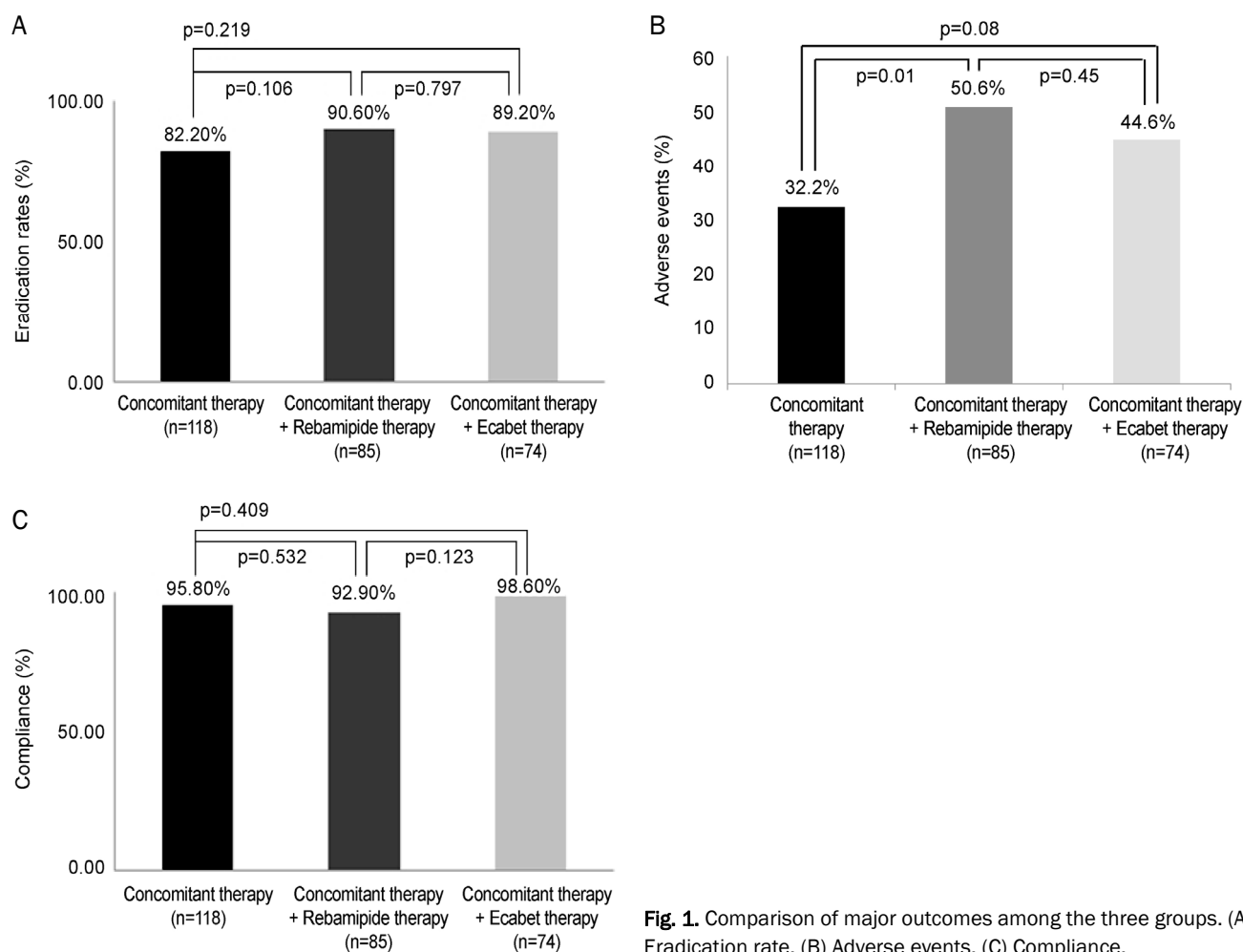
약을 복용한 환자는 전체 277명이었고, 이들의 평균 나이는

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

Characteristics	Concomitant therapy (n=118)	Concomitant+rebamipide therapy (n=85)	Concomitant+ecabet therapy (n=74)	p-value
Mean age (years)	52.6±11.3	53.1±10.4	55.5±12.2	0.19
Sex (M/F)	60/58	45/40	36/38	0.86
Weight (kg)	64.1±11.2	65.5±11.8	64.5±11.3	0.70
Height (cm)	164.2±8.0	165.9±8.6	164.2±8.5	0.30
Body mass index	23.7±3.6	23.6±2.8	23.9±3.6	0.89
Smoking	23 (19.5)	21 (24.7)	13 (17.6)	0.50
Alcohol	43 (36.4)	42 (49.4)	33 (44.6)	0.17
Endoscopic finding				0.09
Peptic ulcer	54 (46.2)	21 (25.0)	29 (39.2)	
EGC (after ESD)	7 (6.0)	9 (10.7)	8 (10.8)	
Gastritis	48 (41.0)	47 (56.0)	34 (45.9)	
Gastric polyp	8 (6.8)	7 (8.3)	3 (4.1)	
Peptic ulcer stage				0.66
Active stage	8 (14.8)	5 (23.8)	8 (27.6)	
Healing stage	7 (13.0)	2 (9.5)	4 (13.8)	
Scar stage	39 (72.2)	14 (66.7)	17 (58.6)	

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

M, male; F, female; EGC, early gastric cancer; ESD, endoscopic submucosal dissection.



**Fig. 1.** Comparison of major outcomes among the three groups. (A) Eradication rate. (B) Adverse events. (C) Compliance.

**Table 2.** Adverse Events during *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

	Concomitant therapy (n=118)	Concomitant+rebamipide therapy (n=85)	Concomitant+ecabet therapy (n=74)	p-value
Abdominal pain	6 (5.1)	9 (10.6)	1 (1.4)	0.02
Diarrhea	3 (2.5)	5 (5.9)	6 (8.1)	0.36
Dizziness	2 (1.7)	4 (4.7)	6 (8.1)	0.04
Nausea	6 (5.1)	10 (11.8)	6 (8.1)	0.22
Taste disturbance	15 (12.7)	7 (8.2)	6 (8.1)	0.46
Headache	2 (1.7)	0 (0)	1 (1.4)	0.50
General weakness	4 (3.4)	8 (9.4)	7 (9.5)	0.19
Overall	38 (32.2)	43 (50.6)	33 (44.6)	0.03

Values are presented as n (%).

53.5세였으며, 남자가 141명(50.9%), 남녀 비는 1.04였다. 양 군 간의 연령, 남녀 비, 체질량지수, 흡연력, 음주력 같은 기본 변수에서 유의한 차이가 없었으며 내시경 소견과 위궤양 단계에서도 유의한 차이는 없었다(Table 1).

## 2. *H. pylori* 치료에 있어 사제 동시 치료와 rebamipide, ecabet 추가 요법의 제균율, 부작용, 순응도 비교

*H. pylori* 제균 치료 후 사제 동시 치료군(82.2%, 97/118)과 rebamipide 추가 요법군(90.6%, 77/85), ecabet 추가 요법군(89.2%, 66/74) 간에 제균율 차이가 없었다( $p=0.17$ ) (Fig. 1A). 제균 치료를 받은 전체 환자 중 41.2% (114/277)에서 부작용이 나타났으며, 사제 동시 치료군(32.2%, 38/118)보다 rebamipide 추가 요법군(50.6%, 43/85)에서 통계적으로 유의하게 높은 부작용률을 보였다( $p=0.01$ ) (Fig. 1B). 부작용의 종류로 복통이 rebamipide 추가 요법군(10.6%, 9/85)에서 사제 동시 치료군(5.1%, 6/118)과 ecabet 추가 요법군(1.4%, 1/74)보다 유의하게 높게 나타났으며( $p=0.02$ ), 어지러움이 ecabet 추가 요법군(8.1%, 6/74)에서 사제 동시 치료군(1.7%, 2/118)과 rebamipide 추가 요법군(4.7%, 4/85)보다 유의하게 높게 나타났다( $p=0.04$ ). 설사, 오심, 미각변화, 두통, 전신쇠약감은 세 치료군 간에 차이가 없었다(Table 2).

전체 환자 중 12명을 제외한 나머지 모든 환자들은 복용해야 할 약의 90% 이상을 복용하여 충분한 약물 순응도를 보여주었다. 세 군의 약물 순응도를 비교해보면 사제 동시 치료군은 95.8% (113/118), rebamipide 추가 요법군은 92.9% (79/85), ecabet 추가 요법군은 98.6% (73/74)의 약물 순응도를 보여주고 있으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1C).

## 3. *H. pylori* 제균 치료 실패 환자에서 2차 치료 제균율

1차 제균 치료에 실패한 37명 중 21명이 2차 제균 치료를 받기로 하였는데, 이 중 15명은 사제 동시 치료를 받았던 군이고 4명은 Rebamipide 추가 요법을 받았던 군이며 2명은 ecabet 추가 요법을 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, Seoul, Korea), pantoprazole (40 mg, 하루 2회; Takeda Pharmaceuticals Korea, Seoul, Korea)로 일주일간 치료하였다. 2차 치료를 받은 전체 환자 중 7명(33.3%)이 불충분한 약물 순응도를 보였으며, 2차 제균 치료를 받은 사제 동시 치료군에서 11명(11/15, 73.3%), rebamipide 추가 요법군에서 2명(2/4, 50%), ecabet 추가 요법군에서 1명(1/2, 50%)에서 2차 제균 치료가 성공하였다.

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

*H. pylori* 치료에 있어 제균 실패의 위험요인으로 성별, 나이, 체질량지수, 흡연, 음주, 내시경 소견, 위궤양 단계, 제균 요법의 종류, 약물 순응도를 분석하였다(Table 3). 단변량 분석에서 성별, 60세 이상의 고령, 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 체질량지수, 흡연력, 음주력, 내시경 소견, 위궤양 단계, 제균 요법의 종류 등은 제균 실패의 위험요인이 아니었다. 하지만 약물 순응도가 좋은 경우에 비해 순응도가 좋지 않은 경우는 제균 실패의 위험요인으로 확인되었다.

Stepwise regression analysis를 사용한 다변량 분석에서 약물 순응도가 좋지 않은 군이 좋은 군에 비해서 제균 실패의 위험이 높은 것으로 확인이 되었다(odds ratio 3.52, 95% confidence interval 1.00-12.32;  $p=0.05$ ).

## 고 찰

본 연구에서 사제 동시 치료군은 82.2%, rebamipide 추가 요법군은 90.6%, ecabet sodium 추가 요법은 89.2%의 제균율을 각각 보였다. Rebamipide와 ecabet을 추가한 치료군에서 제균율이 다소 높은 경향성을 관찰할 수 있었으나 통계적 유의성은 없었다.

2015년에 발표된 국내 다기관 연구에 따르면, 동시 치료

**Table 3.** Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Eradication Failure

Variables	Patients	Univariate		Multivariate	
		OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Gender			0.32		
Male	141 (50.9)	1 (reference)			
Female	136 (49.1)	1.43 (0.71-2.87)			
Age (yr)			0.58		
<60	205 (74.0)	1 (reference)			
≥60	72 (26.0)	1.24 (0.58-2.66)			
BMI			0.35		
>25	191 (69.0)	1 (reference)			
≤25	86 (31.0)	0.68 (0.31-1.51)			
Smoking			0.48		
(+)	57 (20.6)	1 (reference)			
(-)	220 (79.4)	1.39 (0.55-3.52)			
Alcohol			0.09	0.59 (0.28-1.27)	0.175
(+)	118 (42.6)	1 (reference)			
(-)	159 (57.4)	1.90 (0.90-4.02)			
Endoscopic findings			0.71		
PU	104 (37.8)	1 (reference)			
Others <sup>a</sup>	171 (62.2)	0.88 (0.43-1.78)			
Peptic ulcer stage			0.95		
S	70 (67.3)	1 (reference)			
A+H	34 (32.7)	1.03 (0.32-3.31)			
Eradication regimen					
Concomitant	118 (42.6)	1 (reference)		1 (reference)	
Concomitant+rebamipide	85 (30.7)	0.48 (0.20-1.14)	0.09	0.48 (0.20-1.16)	0.10
Concomitant+ecabet	74 (26.7)	0.56 (0.23-1.34)	0.19	0.61 (0.25-1.47)	0.27
Compliance			0.05	3.52 (1.00-12.32)	0.05
Good	265 (95.7)	1 (reference)			
Poor	12 (4.3)	3.52 (1.00-12.32)			

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; 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.

(concomitant therapy)는 intention-to-treat (ITT) 분석에서 79.4% (135/170) 및 per-protocol (PP) 분석에서 94.4% (135/143) 제균율로, 통계적으로 유의하게 기존의 삼제 요법 및 순차 요법보다 높은 경향을 나타내었다( $p=0.001$ ).<sup>17</sup> 또한 2017년에 발표된 한 연구에서, ITT 분석상은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, PP 분석에서 93.4% (199/213)로 순차 치료(84.8%, 178/210)보다 유의하게 높은 제균율을 나타내었다. 특히 clarithromycin 내성 균주에 대해서는 ITT 분석에서 93.3% (14/15), 53.9% (7/13) ( $p=0.029$ ), PP 분석에서 100% (14/14), 7/12 (58.3%) ( $p=0.10$ )로 동시 치료군이 순차 치료군보다 높은 제균율을 나타내었다.<sup>18</sup> 또한, 동시 치료와 기존의 삼제 요법 및 순차 치료를 비교한 국내 다기관 연구에서 동시 치료는 ITT 분석상 93.2%, PP 분석상 94.4%으로 삼제 요법(ITT 분석상 83.0%, PP 분석상 82.8%) 및 순차 치료(ITT 분석상 88.8%, PP 분석상 89.5%)보다 유의하게 높은 제균율을 나타내었다.<sup>19</sup> 본 연구에서 사제 동시 치료군의 제균율이 82.2% (97/118)로 기존 연구보다 낮은 경향이 있었다. 이는 상대적

으로 내성률이 높은 인천 지역 단일 기관 환자군이 대상이 된 점, 앞서 발표된 연구보다 환자군 수가 적은 점, 제균 시점이 앞선 연구보다 늦은 점, 점차 증가된 내성 등이 영향을 주었을 것으로 추정된다.<sup>17-19</sup>

Ecabet sodium은 송진에서 추출된 물질로, 위 점액(mucus)과 프로스타글란딘(prostaglandin)을 증가시키며, 중탄산 이온( $\text{HCO}_3^-$ )분비를 촉진시키는 작용을 하여 점막의 방어인자를 증강시킨다. 또한 펩신 활성을 억제시켜 항궤양 효과가 있다고 알려졌다. *H. pylori*는 interleukin-8, monocyte chemotactic activating factor-1 등의 chemokine 유전자 발현을 유도하여 염증세포를 점막내로 유입시키는데, ecabet sodium이 chemokine 유전자 발현을 억제시켜 염증세포의 유입을 방해할 수 있으며, *H. pylori* 감염으로 자극된 호중구에서 생성되는 활성산소를 억제시킬 수 있다는 보고가 있다.<sup>9,10</sup> Ecabet sodium은 *H. pylori*의 성장을 직접적으로 억제하고 살균작용을 나타내는 것으로 보고되었다. 또한 in vitro 연구에서 *H. pylori* 요소분해효소(urease) 저해 효과도 확

인되었다.<sup>11</sup>

본 연구에서 다룰 또 다른 항균 보조제인 rebamipide 역시 위 점액 생산을 증가시키고, 점막의 프로스타글란딘을 증가시켜 강력한 위점막 방어 효과를 지니며, 궤양 치유 효과를 지닌 약제로 잘 알려져 있다.<sup>12</sup> Rebamipide에서도 interleukin-8 유전자 발현 억제를 통한 염증세포 반응 억제와 활성산소 제거 효과가 확인되었다.<sup>13-15</sup> Rebamipide는 ecabet sodium과는 달리 *H. pylori* 살균작용과 요소분해효소 저해 효과는 없다고 알려졌으나, *H. pylori*가 위세포에 부착하는 것을 억제시켜 PPI 및 항생제의 효과를 증가시킨다는 연구결과가 있다.<sup>16</sup>

몇몇에서는 *H. pylori* 제균 치료인 표준 삼제 요법에 rebamipide 혹은 ecabet sodium을 병합 투여하여 항균보조제로서의 그 유용성을 평가하는 연구가 진행되었다. 1998년 국내에서 57명의 환자들을 대상으로 lansoprazole을 기반으로 한 이제 요법과 rebamipide를 병합한 이제 요법의 제균율을 분석한 결과 각각 57.4%와 75.0%의 제균율을 보였다.<sup>13</sup> 또한 *H. pylori* 감염에 의해 생성되는 산화적 스트레스와 사이토카인 수치도 감소하는 효과를 보였다. 2000년 국내에서 82명의 환자들을 대상으로 삼제 요법과 rebamipide 추가 요법의 제균율을 분석하였으며 80.0%, 90.0% ( $p=0.248$ )로 rebamipide를 추가한 치료군에서 제균율이 더 높은 경향을 보였으나 양군의 통계적 유의한 차이는 없었다.<sup>20</sup> 그러나 치료 전후 단핵구 밀도 정도가 rebamipide 추가투여군에서 감소하는 결과를 보여 rebamipide가 제균 후 궤양 재발률을 감소시킬 수 있음을 알 수 있었다. 앞선 연구들에서는 rebamipide를 하루 300 mg 제균 치료에 추가하여 진행하였으나, 본 연구에서는 환자 순응도를 높이기 위해 하루 총 200 mg을 투여하였다.<sup>13,18</sup> 본 연구상 rebamipide 추가투여군에서 제균율의 유의한 증가는 없었으나 앞선 연구들에서 논의된 바와 같이 rebamipide의 투여가 치료의 질적인 측면에서 다른 점을 보이는 것을 고려하여 추후 추가적인 연구가 필요해 보인다.

1996년 일본에서 55명의 환자들을 대상으로 lansoprazole을 기반으로 한 이제 요법과 ecabet sodium을 병합한 이제 요법의 제균율을 분석한 결과 각각 26.0%, 79.0% ( $p<0.05$ )였다.<sup>21</sup> 또한 2000년 일본에서 발표된 논문에 의하면 *H. pylori* 제균율이 ecabet sodium의 용량에 비례하여 상승하는 결과를 보였다.<sup>22</sup> 하지만 국내 연구결과는 기존의 연구결과와 다소 차이를 보였는데, 2011년 377명의 환자들을 대상으로 lansoprazole을 기반으로 한 삼제 요법과 ecabet sodium을 병합한 삼제 요법의 제균율을 분석한 결과 ITT 및 PP 분석에서 81.4%, 86.2% ( $p=0.159$ )였다.<sup>23</sup> 2011년 국내에서 297명의 환자들을 대상으로 rabeprazole을 기반으로 한 삼제 요법과 ecabet sodium을 병합한 삼제 요법의 제균율을 분석하였으

며, ITT 분석에서 70.4% (131/186), 74.8% (83/111) ( $p=0.420$ )였고, PP 분석에서 70.7% (128/181), 75.2% (82/109) ( $p=0.405$ )로 ecabet sodium을 병합한 치료군에서 제균율이 더 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.<sup>24</sup> 이번 연구에서도 ecabet sodium을 추가한 군에서 제균율이 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다. 이러한 결과는 항생제 내성과 관련이 있다고 생각된다. *H. pylori*에 대한 항생제 내성률은 매년 지속적으로 증가하는 것으로 확인되고 있으며, 특히 clarithromycin의 내성 증가가 치료 실패의 중요한 원인으로 알려져 있다.<sup>25</sup> 국내의 한 연구에 따르면 우리나라의 clarithromycin 내성률은 1990년대 2-3%, 2000년대 12-15%, metronidazole의 내성률은 1990년대 50-60%, 2000년대 55-65%, amoxicillin의 내성률은 1990년대 5-6%, 2000년대 10-18.5%에 이르렀으며, 꾸준히 상승하고 있다.<sup>26,27</sup> 이러한 사실들을 고려해 보면 *H. pylori* 제균에 주된 작용을 담당하는 항생제들의 내성이 증가하고 있는 현 상황에서 항균 보조제 추가는 그 역할이 제한될 수 있으며, 그 결과로 ecabet sodium을 추가하여 사용한 군에서 제균율이 유의하게 증가하지 않았을 것이라 생각된다. 또한 국내에서 이루어진 연구들을 비롯한 이번 연구는 ecabet sodium을 추가한 군에서 더 효과가 있었다는 기존의 일본 연구들에 비하여 연구 시기가 늦은 바, 시간에 따라 증가된 항생제 내성이 제균율의 상승을 저해하는 결과로 이어졌을 가능성이 있다. 덧붙여 항생제 내성의 지역적인 특성도 제균 실패의 원인으로 고려해 볼 수 있다. 이번 연구가 이루어졌던 인천 지역의 경우, 2004년에서 2013년 사이의 1차 삼제 요법의 제균율을 조사한 결과 90.2%에서 77.0%로 연도에 따라 통계적으로 유의하게 삼제 요법의 제균율이 감소되고 있었다.<sup>28</sup> Graham 등과 Wu 등은 해당지역의 제균율을 통해 대략적인 항생제 내성률을 구하는 방법을 제시하였는데, 이에 따라 구한 clarithromycin 내성률은 2004년 5.1%에서 2013년 23%로 증가하였으며, 이는 국내 다른 지역에 비해 높은 수준이라 할 수 있다.<sup>29,30</sup> 그리고 높은 동시 내성(dual resistance)률도 제균 실패의 원인으로 생각해 볼 수 있다. 인천 지역 단일기관에서 이루어진 연구에 따르면 clarithromycin 내성률 18.2%, metronidazole 내성률 41.9%, metronidazole과 clarithromycin에 동시 내성을 보이는 비율은 9.6%이며, 동시 내성률이 높으면 제균율이 감소할 수 있다는 내용을 발표한 바 있다.<sup>31</sup> 우리나라는 외국에 비해 이 같은 동시 내성을 보이는 비율이 상대적으로 높아 제균 치료 실패를 초래하였을 수 있다.

부작용에서는 rebamipide와 ecabet을 병합한 치료군에서 통계학적으로 유의하게 높은 부작용률을 보였다. 복통은 유의하게 rebamipide군에서 높은 결과를 보였고, 어지러움은 ecabet군에서 높은 결과를 보였다. 최근 보고된 메타분석에 따르면 rebamipide를 추가한 군과 추가하지 않은 군의 부작용

용 발생빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>32</sup> 또한 ecabet을 추가한 군과 추가하지 않은 군의 부작용 발생 빈도에 대해서는 논문마다 상이한 결과를 보이고 있다.<sup>33</sup> 1998년, 2000년 Kagaya 연구에서는 ecabet sodium을 추가한 군에서 높은 부작용률을 보였으나, 본 연구에서 유의하게 높게 나타난 어지러움보다는 설사와 복부 팽만감 등이었으며, 2008년 Kim, 1998년 Ohkusa 연구에서는 ecabet sodium을 추가한 군에서 더 낮은 부작용률을 보였다.<sup>22,34-36</sup> 본 연구가 무작위 배정이 이루어지지 않은 후향적 연구인 점, 동시 치료와의 조합하에서 발생할 수 있는 드문 약제 부작용 가능성 등을 고려하여, 항균 보조제로 사용될 rebamipide와 ecabet의 안전성에 대한 지속적인 논의가 필요하겠다.

본 연구에서 약물 순응도를 전체 복용해야 할 약의 90% 이상 복용해야 적절한 순응도라 판단하였던 근거는 최근 연구들에서 제시된 기준을 참고하였다.<sup>37,38</sup> 약물 순응도는 이전 연구들과 마찬가지로 본 연구에서도 사제 동시 치료군, rebamipide 추가 요법군, ecabet 추가 요법군 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 1차 제균 치료에 실패한 환자들에 대해 bismuth, metronidazole, tetracycline, pantoprazole을 이용하여 2차 제균 치료를 시행하였고, 이 중 67% (14/21명)가 제균에 성공하였다. 이는 이전 우리나라에서 보고된 2차 제균율인 81-85%보다 다소 떨어지는 제균율이다.<sup>39</sup> 현재까지 4제 동시 치료 제균 실패 시에 대한 2차 제균 요법이 명확히 확립되어 있지는 않다. 선행 치료 실패가 항생제 내성 획득의 주된 원인으로 생각되는 가운데, 이번 연구에서 시행한 2차 제균 요법은 1차 치료 때 실패하였던 metronidazole을 2차 때 재사용한다는 점에서 논란이 되었다. 실제로 국내 한 연구에서는 metronidazole에 대한 내성이 없는 경우 bismuth, metronidazole, tetracycline 요법의 제균율은 100%였으며, 내성이 있는 경우 77.8%의 결과를 보였다.<sup>40</sup> 하지만 일본의 한 연구에서는 metronidazole 내성률이 2차 제균 치료 제균율에 영향을 주지 않았다는 결과를 발표한 바 있다.<sup>41</sup> 이에 따라 치료 실패의 주된 원인인 항생제 내성을 극복하고 환자의 순응도를 향상시키기 위해 복용이 간편한 fluoroquinolone 제제와 내성이 적은 rifabutin, furazolidone 등 새로운 재치료 요법이 연구되고 있으나 내성균 출현, 약물 부작용, 표준화된 약물 복용량, 용법, 치료기간의 부재 등의 어려움이 있어 추후 연구가 필요한 부분이다.<sup>42-44</sup>

현재까지 *H. pylori* 제균에 영향을 미치는 인자로 약물 순응도, 나이, 성별, 흡연 등이 알려져 있다. 특히, 환자의 약물 순응도는 제균율에 영향을 주는 중요한 임상 요인이며, 약물 순응도를 감소시키는 인자로는 약물의 부작용, 약물 투여 횟수, 용량, 기간 등이 있다.<sup>45</sup> 이전 연구에서 보고되었듯이 본

연구에서도 치료 순응도가 감소할수록 *H. pylori* 제균 실패의 위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 rebamipide, ecabet을 추가로 복용한 군에서 복통, 어지러움의 부작용이 높았는데, 이러한 부작용이 경미하게나마 환자의 약물 순응도를 떨어뜨리고 항생제 내성 균주의 발생 가능성을 높여 결국은 치료 실패의 위험성을 높이는 결과로 이어졌을 수 있다. 흡연은 여러 연구에서 *H. pylori* 제균 치료 실패를 일으킨다는 보고가 많았다. 흡연이 위점막의 혈류와 점액 분비를 감소시켜 위점막으로의 항생제 전달을 감소시키며, 위산 분비를 증가시켜 위산에 민감한 항생제인 amoxicillin에 영향을 주고, PPI의 대사에 관여하는 Cytochrome P450의 활성도를 변화시켜 결과적으로 제균율을 감소시킨다는 보고가 있다.<sup>46</sup> 그러나 제균율에 대한 흡연의 영향은 많은 연구에서 상이하며 본 연구에서는 제균율에 영향을 미치지 않았다. 음주는 *H. pylori* 제균 치료에 도움이 된다는 일부 보고가 있다.<sup>47</sup> 중등도 농도(5-40%)의 알코올이 위산 분비를 감소시키고, *H. pylori* 항균 효과를 가진다고 설명하고 있으나 많은 연구에서 음주력과 제균율과의 연관성은 없었으며 본 연구에서도 제균율에 영향을 미치지 않았다. 그 외 임상인자로 환자의 성별, 나이, 체질량지수, 내시경적 소견, 위궤양 활성도, 제균 요법은 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구로 진행되어 군 간에 무작위 배정이 이루어지지 않은 점, 추적 관찰이 실패한 환자는 배제되었는데 이들 중 약물 부작용으로 투약을 중단한 환자도 있을 가능성이 있다는 점을 들 수 있겠다.

본 연구에서 rebamipide, ecabet을 포함한 사제 병합 요법은 기존의 사제 요법과 비교하였을 때 *H. pylori* 제균율이 증가하는 경향성을 보였으나 통계상 유의한 차이가 없었다. 이는 rebamipide나 ecabet sodium의 추가가 항생제 내성을 극복하지 못한 결과라고 생각된다. 다만 통계적으로 유의하지는 않았으나, 충분히 많은 대상군을 확보하였을 때, 유의성이 나타날 가능성이 있다. 본 연구결과를 바탕으로 보다 많은 환자 수를 대상으로 하여 전향적인 연구가 진행된다면 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** Rebamipide와 ecabet sodium은 위점막을 보호하여 위염, 위궤양 치료에 사용되며, *H. pylori*의 증식과 성장을 억제하여 제균 치료에도 이용될 수 있다는 보고가 있다. 본 연구에서는 rebamipide와 ecabet sodium을 PPI, amoxicillin, metronidazole, clarithromycin로 이루어지는 사제 동시 치료에 각각 추가하여 *H. pylori*의 제균에 어떠한 영향을 미치는지 확인하고자 하였다.

**대상 및 방법:** *H. pylori* 제균 치료가 필요한 환자들을 대상으로 PPI를 포함한 non-bismuth 사제 동시 치료, rebamipide 추가 치료, ecabet 추가 치료를 각각 시행하였다. 제균율은 치료 종료 4주 후 <sup>13</sup>C-요소호기 검사를 통해 확인하였다.

**결과:** 사제 동시 치료군 총 118명 중 97명(82.2%), rebamipide 추가 요법군 총 85명 중 77명(90.6%), ecabet sodium 추가 요법군 총 74명 중 66명(89.2%)이 제균되었으며, 통계적 유의성은 없었다. 약물 순응도는 세 군에서 차이가 없었으며, 사제 동시 치료군(32.2%)보다 rebamipide 추가 요법군(50.6%)에서 통계적으로 유의하게 높은 부작용률을 보였다( $p=0.01$ ). 또한 다변량 분석에서 치료 순응도가 감소할수록 *H. pylori* 제균 실패의 위험도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(odds ratio 3.52, 95% confidence interval 1.00-12.32;  $p=0.05$ ).

**결론:** 본 연구에서는 rebamipide와 ecabet sodium을 기존의 PPI를 포함한 사제 동시 치료에 추가하여도 제균율이 유의하게 증가하지 않았다. 이러한 결과는 높은 항생제 내성과 관련이 있다고 생각되며 향후 전향적인 연구로 확인이 필요해 보인다. 또한 환자의 약물 순응도가 높을수록 *H. pylori* 제균 치료 성공률이 높으므로 동시 치료 처방 시 약물 순응도의 중요성을 환자에게 교육 및 강조할 필요가 있다.

**색인단어:** 헬리코박터 파일로리; 치료; 레바미피드; 에카베트 나트륨

## REFERENCES

- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. 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.
- Kim N, Kim JJ, Choe YH, et al. Diagnosis and treatment guidelines for Helicobacter pylori infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
- Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for Helicobacter pylori eradication: the QUADRATE Study. Gastroenterology 2002;123:1763-1769.
- 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.
- 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.
- Chuang CH, Sheu BS, Kao AW, et al. Adjuvant effect of vitamin C on omeprazole-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Hepatogastroenterology 2007;54:320-324.
- de Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, et al. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. Am J Gastroenterol 2007;102:951-956.
- Kim JM, Kim JS, Jung HC, et al. The effects of ecabet sodium on nuclear factor-kappa B activation and chemokine gene expression in Helicobacter pylori-infected human gastric epithelial cells. Korean J Med 2003;65:178-187.
- Shimoyama T, Fukuda S, Liu Q, Nakaji S, Munakata A, Sugawara K. Ecabet sodium inhibits the ability of Helicobacter pylori to induce neutrophil production of reactive oxygen species and interleukin-8. J Gastroenterol 2001;36:153-157.
- Shibata K, Kasuga O, Yasoshima A, Matsushita T, Kawakami Y. Bactericidal effect of ecabet sodium on clarithromycin- and metronidazole-resistant clinical isolates of Helicobacter pylori. Jpn J Antibiot 1997;50:525-531.
- Arakawa T, Watanabe T, Fukuda T, Yamasaki K, Kobayashi K. Rebamipide, novel prostaglandin-inducer, accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer. Comparison with cimetidine. Dig Dis Sci 1995;40:2469-2472.
- Hahm KB, Lee KJ, Kim YS, et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci 1998;43(9 Suppl):192S-197S.
- Suzuki M, Miura S, Mori M, et al. Rebamipide, a novel antiulcer agents, attenuates Helicobacter pylori induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants. Gut 1994;35:1375-1378.
- Murakami K, Okajima K, Uchiba M, et al. Rebamipide attenuates indomethacin-induced gastric mucosal lesion formation by inhibiting activation of leukocytes in rats. Dig Dis Sci 1997;42:319-325.
- Hayashi S, Sugiyama T, Asaka M, Yokota K, Oguma K, Hirai Y. Modification of Helicobacter pylori adhesion to human gastric epithelial cells by antiadhesion agents. Dig Dis Sci 1998;43(9 Suppl):56S-60S.
- Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for Helicobacter pylori among various treatment strategies. World J Gastroenterol 2015;21:351-359.
- Kim SY, Lee SW, Choe JW, et al. Helicobacter pylori eradication rates of concomitant and sequential therapies in Korea. Helicobacter 2017;22:e12441.
- Chung JW, Han JP, Kim KO, et al. Ten-day empirical sequential or concomitant therapy is more effective than triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a multicenter, prospective study. Dig Liver Dis 2016;48:888-892.
- Lee DS, Ahn BM, Lee KM, et al. Effect of rebamipide (Mucosta(R)) in eradication of Helicobacter pylori. Korean J Gastrointest Endosc 2000;21:832-837.
- Shimoyama T, Fukuda Y, Fukuda S, Munakata A, Yoshida Y, Shimoyama T. Ecabet sodium eradicates Helicobacter pylori infection in gastric ulcer patients. J Gastroenterol 1996;31 Suppl 9:59-62.
- Kagaya H, Kato M, Komatsu Y, et al. High-dose ecabet sodium improves the eradication rate of Helicobacter pylori in dual therapy with lansoprazole and amoxicillin. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1523-1527.
- Seo JY, Kim MJ, Ko KH, Kim DH, Lim DS, Chon HR. Efficacy of ecabet sodium for Helicobacter pylori eradication, combined with lansoprazole-based triple regimen: a prospective study. Korean J Med 2011;80:546-552.



24. Kim JY, Lee DH, Son JH, et al. Effect of additional ecabet sodium on conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastrointest Endosc* 2011;42:349-355.
25. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
26. Kim JM. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:337-349.
27. Kim N, Kim JM, Kim CH, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:683-687.
28. Kim BK, Kim JS, Kim BW, Ji JS, Choi H, Park SM. Annual eradication rates of *Helicobacter pylori* infection over 9 years in Incheon. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2015;15:103-107.
29. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-186.e3; Discussion e12-e13.
30. Wu JY, Liou JM, Graham DY. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:21-28.
31. 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.
32. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29 Suppl 4:20-24.
33. Wang Y, Wang B, Lv ZF, et al. Efficacy and safety of ecabet sodium as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2014;19:372-381.
34. Kagaya H, Kato M, Kobayashi T, et al. Study on the effect of a new anti-ulcer agent, ecabet sodium, on the dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in randomized patients. *Gastroenterology* 1998;114:A164.
35. Kim HW, Kim GH, Cheong JY, et al. *H. pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy with or without ecabet sodium. *World J Gastroenterol* 2008;14:908-912.
36. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Prospective evaluation of a new anti-ulcer agent, ecabet sodium, for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:457-461.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Kim N, Lim CN, Lim SH, et al. Establishment of an *Helicobacter pylori*-eradication regimen in consideration of drug resistance, recrudescence and reinfection rate of *H. pylori*. *Korean J Med* 1999;56:279-291.
41. Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:119-123.
42. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:965-967.
43. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4843-4847.
44. Suzuki S, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2009;79:1-4.
45. Nam TM, Lee DH, Kang KP, et al. Clinical factors that potentially affect the treatment outcome of *Helicobacter pylori* eradication therapy with using a standard triple regimen in peptic ulcer patients. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;36:200-205.
46. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006;119:217-224.
47. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *BMJ* 1997;315:1489-1492.