

한국인의 위·십이지장 질환에 따른 *Helicobacter pylori* 균주의 일차 항생제 내성과 *H. pylori* 제균율

김재연¹, 김나영^{1,2}, 박현경², 조현진², 신철민², 이상협^{1,2}, 박영수^{1,2}, 황진혁^{1,2}, 김진욱^{1,2}, 정숙향^{1,2}, 이동호^{1,2}, 남령희², 김정목³, 이지현⁴, 정현채¹, 송인성^{1,2}

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소¹, 분당서울대학교병원 내과², 한양대학교 의과대학 미생물학교실³, 서울송도병원 소화기내시경센터⁴

Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains and Eradication Rate according to Gastroduodenal Disease in Korea

Jae Yeon Kim¹, Nayoung Kim^{1,2}, Hyun Kyung Park², Hyun Jin Jo², Cheol Min Shin², Sang Hyub Lee^{1,2}, Young Soo Park^{1,2}, Jin-Hyeok Hwang^{1,2}, Jin-Wook Kim^{1,2}, Sook-Hyang Jeong^{1,2}, Dong Ho Lee^{1,2}, Ryoung Hee Nam², Jung Mogg Kim³, Ji Hyun Lee⁴, Hyun Chae Jung¹ and In Sung Song^{1,2}

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea; Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Korea; Department of Microbiology, Hanyang University School of Medicine³, Seoul, Korea; Digestive Endoscopic Center, Seoul Song Do Colorectal Hospital⁴, Seoul, Korea

Background/Aims: This study was performed to evaluate whether the prevalence rates of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) isolates and the eradication rate of *H. pylori* could be different between cancer and non-cancer patients.

Methods: *H. pylori* were isolated from gastric mucosal biopsy specimens obtained from 269 Koreans, who did not have any eradication therapy history and were diagnosed as one of the following diseases; chronic gastritis, benign gastric ulcer, duodenal ulcer or gastric cancer. The susceptibilities of the *H. pylori* isolates to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin were examined with the agar dilution method. In addition, eradication rate of *H. pylori* was evaluated.

Results: There was no significant difference in the primary antibiotic resistance to above eight antibiotics among chronic gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. Furthermore there was no difference of antibiotic resistance between cancer and non-cancer patients, and there was no difference of eradication rate of *H. pylori* according to disease.

Conclusions: Primary antibiotic resistance and *H. pylori* eradication rate were not different between cancer and non-cancer patients. (Korean J Gastroenterol 2011;58:74-81)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotic resistance; Cancer

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 소화성궤양, 만성위염, 변연부 B세포 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue,

MALT type lymphoma) 및 위암 등의 병태생리에 중요한 역할을 한다.¹ 이에 *H. pylori* 제균은 연관 질환들의 완치나 예방과 관련하여 강조되어 왔다. *H. pylori* 제균 치료에는 양성자 펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 기본으로 하여

Received March 23, 2011. Revised May 19, 2011. Accepted May 20, 2011.

© 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: 김나영, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미동 300번지, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Nayoung Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empal.com

Financial support: This work was supported by a grant from the National Research Foundation of Korea funded by the Korean Government (2010-0006008).
Conflicts of interest: None

clarithromycin과 amoxicillin 혹은 metronidazole, tetracycline 중 2가지 이상의 항생제를 포함한 병합치료가 권장되고 있다.^{2,3} 여러 임상 연구와 메타분석에서 1차 치료의 제균율은 70-95%로 시간에 따라 변화하고 있으며 국가나 지역, 제균치료를 받지 않은 환자들에서 균주의 항생제 내성률, 즉 일차 항생제 내성률에 따라 다양하게 보고되고 있다.^{4,8}

한국에서는 소화성궤양 및 변연부 B 세포 림프종(MALT type lymphoma)에서만 *H. pylori* 제균이 의료 보험으로 인정되고 있다.⁹ 최근 조기 위암을 내시경적으로 절제한 후 *H. pylori* 제균을 시행하는 경우 위암의 재발률이 낮아진다는 보고들에 의거하여,¹⁰⁻¹² 2008년부터는 조기 위암 치료 후 *H. pylori*를 제균하는 것이 법정비급여로 인정되는 등 치료 대상이 확대되고 있다.¹³

한편 소화성궤양 환자군이 비궤양성 소화불량증 환자군보다 *H. pylori* 제균율이 높다는 보고가 있었으나^{14,15} 이후 질병에 따른 제균율을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다.¹⁶ 위암의 경우 장상피화생과 동반하는 경우가 많고 단순 위염이나 십이지장궤양 환자군보다 위산 분비가 적으며 유전자 다형성중(genetic polymorphism)에 차이가 있다는 보고가 있어¹⁷ 아직 알려진 바 전혀 없지만 질환에 따라서 *H. pylori* 균주의 항생제 내성에 차이가 있을 가능성을 생각할 수 있겠다. 이에 이번 연구에서는 위암군과 비위암군, 나아가 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군에서 분리된 *H. pylori* 균주의 일차 항생제 내성이 차이가 있는지, 그리고 이들 질환에 따른 *H. pylori* 제균율에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 11월부터 2010년 9월까지 경기도 분당서울대학교 병원을 방문한 269명의 전정부와 체부에서 각각 1-5개의 *H. pylori* 균주를 분리하였다. 이들은 과거 *H. pylori* 제균을 받지 않은 만성위염, 위궤양, 십이지장궤양 및 위암 환자들로 병원 윤리위원회 승인 하에 모든 환자에게 동의를 받고 연구를 진행하였다.

균 분리를 위하여 채취한 위점막을 무균 petri dish에 넣고 수술용 칼을 이용하여 잘게 부순 뒤 *H. pylori* 분리용 배지(GC medium base, 0.024% yeast extract, 1% hemoglobin, 1% Iso Vitalex, 5 mg/L vancomycin, 1 mg/L mycostatin, 5% sheep blood)에 심어서 37°C 미세호기조건(5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂)에서 3-5일 배양하였다. 초기 배양에서 자라지 않는 경우 최대 일주일까지 기다려서 배양검사 음성임을 확인하였다. 반복적인 연구와 관찰을 통해 *H. pylori*가

가지는 외형상의 특징적인 구조는 짧은 나선형의 물방울 모양임을 확인하였고, 초기배양을 통해 얻은 집락을 육안으로 식별하여 각 집락을 chocolate agar plate에 획선도말(streaking)한 후 배양기에서 3-5일 배양 후에 대량 배양이 확인되면, 요소분해검사(urease test)를 시행하여 붉은색으로 변색이 되면 양성으로 판단하였다. 요소분해검사를 위한 용액은 1.5% urea, 0.02% cresol red와 0.1% EDTA를 2:1의 비율로 혼합하여 만들었다. *H. pylori*로 확인된 각 균주는 15% glycerol이 포함된 Brucella 액체배지(Difco Laboratories, Detroit, MI, USA)에 넣어 -70°C에 보관하였다.

2. *H. pylori* 항생제 감수성 검사

Amoxicillin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), clarithromycin (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), metronidazole (Sigma), tetracycline (Sigma)과 azithromycin (Groton Laboratories, Pfizer Inc., Groton, CT, USA)과 quinolone 계열의 ciprofloxacin (Sigma), levofloxacin (Sigma), moxifloxacin (Sigma) 8가지 항생제에 대해 minimal inhibitory concentration (MIC)를 확인하였다. 이전에 기술하였던 agar dilution법을 이용하여 *H. pylori* 균주의 항생제에 대한 감수성을 검사하였고, MIC는 균 배양 집락을 전혀 형성시키지 않는 항생제의 최소 희석 배수로 정의하였다. 각종 항생제에 대한 저항성 기준을 amoxicillin의 경우는 0.5 µg/mL,^{18,19} clarithromycin은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 판정 기준에 따라 1.0 µg/mL 초과로 판정하였고, metronidazole은 8 µg/mL, tetracycline은 4 µg/mL, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin은 1 µg/mL 초과로 정하였다. 한 환자에서 여러 균주가 있는 경우 한 균주라도 해당 항생제에 대한 내성이 있으면 내성이 있다고 판정하였다.

Clarithromycin과 azithromycin이 교차내성을 보인다는 것을 확인한 후 다약제 내성균의 빈도를 파악하기 위해 각각의 환자에서 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline과 fluoroquinolone (ciprofloxacin이나 levofloxacin, moxifloxacin) 항생제 내성을 확인하였고 2개 이상의 항생제에 내성인 경우 다약제 내성으로 정의하였다.

3. *H. pylori* 제균 및 제균 여부의 판정

환자들은 *H. pylori* 양성으로 진단된 후 1주간 pantoprazole 40 mg 또는 esomeprazole 40 mg과 amoxicillin 1000 mg, clarithromycin 500 mg을 1일 2회 복용하였다. 복용완료 4주 뒤의 요소호기검사가 음성이거나 내시경적 조직검사로 전정부와 체부에서 시행한 배양검사, 조직검사(modified Giemsa 염색) 및 CLO test (Delta West, Bentley,

Australia) 결과가 모두가 음성인 경우 제균된 것으로 정의하였다. 또한 제균요법의 순응도를 문진으로 확인하였고 85% 이상의 약물을 복용한 경우에서 per protocol 분석을 시행하였다.

4. 통계적 방법

SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 데이터를 분석하였다. 질병에 따른 연령, 성별, 질병, 흡연, 음주 등과 일차 항생제 내성률 및 제균율의 차이를 비교

하기 위하여 Student's t-test, Chi-square test, ANOVA test, Fisher's exact test 등을 사용하였으며 p값 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 일반적 특성

이번 연구에 포함된 총 연구대상 환자는 총 269명이었다.

Table 1. Patient Characteristics

	Chronic gastritis	Peptic ulcer disease	Stomach cancer	p-value
No. (%)	87 (32.3)	47 (17.5)	135 (50.2)	
Mean age (±SD, yr)	57.1±10.3	51.2±13.7	58.3±12.2	0.002 ^a
Gender (male/female, male %)	46/41 (52.9)	31/16 (66.0)	87/48 (64.6)	0.168 ^b
Cigarette smoking (non/current/past, %)	52.9/20.0/27.1	38.3/42.6/19.1	44.7/22.7/32.6	0.031 ^b
Alcohol consumption (non/current/past, %)	48.9/43.0/8.1	34.0/49.0/17.0	43.9/40.9/15.2	0.330 ^b
Strain No.	3.26	3.11	2.79	0.984 ^a

^aANOVA test, ^bχ² test.

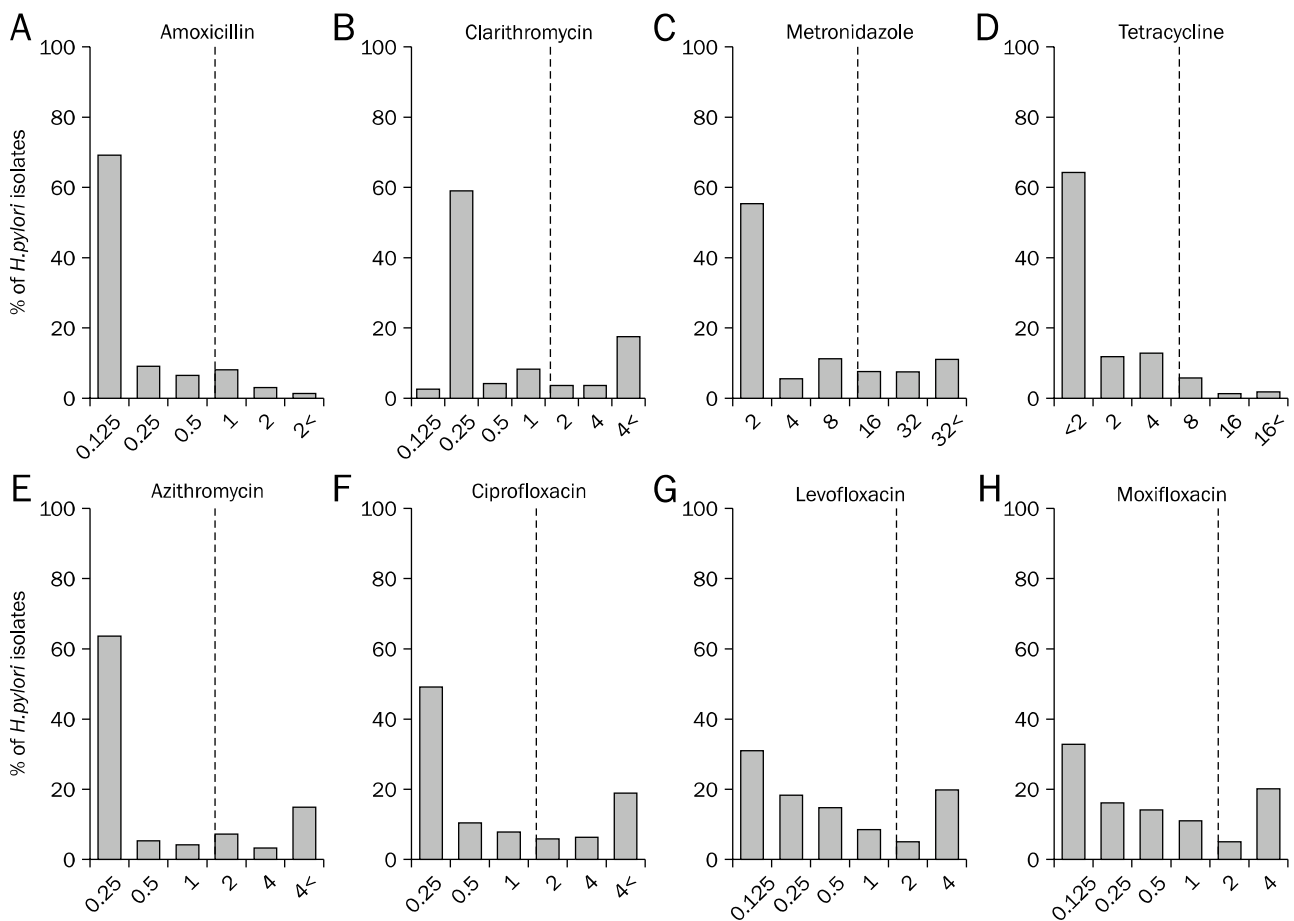


Fig. 1. Minimal inhibitory concentration (MIC) distributions of antibiotics for *H. pylori*: MICs of amoxicillin (A), clarithromycin (B), metronidazole (C), tetracycline (D), azithromycin (E), ciprofloxacin (F), levofloxacin (G) and moxifloxacin (H). The dotted line indicates the break point of each antibiotic.

연구대상의 평균 연령은 56.7±12.1세였으며 남성은 전체 환자의 61%를 차지하였다. 위암군과 비위암군에서 연령, 성별, 흡연, 음주 여부는 유의한 차이가 없었다. 만성위염, 위궤양, 십이지장궤양, 위암으로 질병을 세분화하였을 때 네 집단 사이에도 연령, 성별, 흡연, 음주 여부는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 위궤양과 십이지장궤양을 묶어 소화성궤양군 및 만성위염군, 위암군으로 분류하였을 때에는 연령이 세 집단에서 유의한 차이를 보였으며, 소화성궤양군에서 위암군보다 흡연자의 비율이 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다(Table 1). 각 환자에서 배양한 균주의 수는 비위암군에서 평균 3.16균주, 위암 환자군에서 평균 2.79균주로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이를 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류하였을 때에도 각각 3.26균주, 3.11균주, 2.79균주로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. *H. pylori* 균주의 항생제 MIC 분포 및 질병에 따른 항생제 내성의 비율

1) Amoxicillin

Amoxicillin에 대한 MIC는 0.125 µg/mL에 주로 분포하고 있었고(Fig. 1) 0.5 µg/mL 초과인 균주가 13.8%였다(Table 2). 위암군에서는 amoxicillin에 대한 내성률이 17.8%이고, 비위암군에서 amoxicillin에 대한 내성률은 9.7%이었으나(Table 2) 통계적으로 두 집단 사이에 차이는 유의하지 않았다(p=0.054). 또한 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류했을 때에도 세 군 사이에 유의한 차이는 없었다(p=0.118)(Table 3).

2) Clarithromycin

Clarithromycin에 대한 MIC 분포는 0.125 µg/mL에서 4 µg/mL 초과까지 다양하게 나타났고(Fig. 1) MIC가 1 µg/mL 초과인 균주가 전체 분리 균주의 25.3%였으며 위암군은 25.2%, 비위암군은 25.4%로 두 집단 사이에 항생제 내성률의

차이는 없었다(Table 2). 또한 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류했을 때에도 세 집단 사이에 유의한 차이는 없었다(p=0.725)(Table 3).

3) Metronidazole

Metronidazole에 대한 MIC는 2 µg/mL부터 32 µg/mL 초과까지 다양하게 분포하였다(Fig. 1). 내성 기준을 8 µg/mL 초과로 하였을 때 전체 환자에서의 내성률은 27.1%였으며 위암군에서 24.4%, 비위암군에서 29.9%로 두 집단 사이에 항생제 내성률은 차이가 없었다(Table 2). 또한 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류했을 때에도 세 집단 사이에 유의한 차이는 없었다(p=0.432)(Table 3).

4) Tetracycline

Tetracycline의 내성률은 전체적으로는 9.7%이었으며 위암 및 비위암군에서 유의한 차이는 없었다(Table 2). 또한 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류했을 때에도 세 집

Table 2. Prevalence of Primary Antibiotic Resistance of *H. pylori* Isolates in Stomach Cancer and Non-cancer Groups

	Non-cancer (n=134, %)	Cancer (n=135, %)	Total (n=269, %)	p-value ^a
Amoxicillin	13 (9.7)	24 (17.8)	37 (13.8)	0.054
Clarithromycin	34 (25.4)	34 (25.2)	68 (25.3)	0.972
Metronidazole	40 (29.9)	33 (24.4)	73 (27.1)	0.319
Tetracycline	13 (9.7)	13 (9.6)	26 (9.7)	0.984
Azithromycin	34 (25.4)	36 (26.7)	70 (26.0)	0.809
Ciprofloxacin	39 (29.1)	45 (33.3)	84 (31.2)	0.454
Levofloxacin	31 (25.9)	38 (28.1)	69 (25.7)	0.346
Moxifloxacin	31 (25.9)	38 (28.1)	69 (25.7)	0.346

^aχ² test. Resistant breakpoints of MIC were defined as 0.5 µg/mL for amoxicillin, 1.0 µg/mL for clarithromycin, 8.0 µg/mL for metronidazole, 4.0 µg/mL for tetracycline, 1.0 µg/mL for azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. Values represent percent numbers (patients infected with resistant *H. pylori*/total subjects).

Table 3. Prevalence of Primary Antibiotic Resistance of *H. pylori* Isolates according to Disease

	Chronic gastritis (n=87, %)	Peptic ulcer disease (n=47, %)	Stomach cancer (n=135, %)	Total (n=269, %)	p-value ^a
Amoxicillin	7 (8.0)	6 (12.8)	24 (17.8)	37 (13.8)	0.118
Clarithromycin	24 (27.6)	10 (21.3)	34 (25.2)	68 (25.3)	0.725
Metronidazole	28 (32.2)	12 (25.5)	33 (24.4)	73 (27.1)	0.432
Tetracycline	10 (11.5)	3 (6.4)	13 (9.6)	26 (9.7)	0.633
Azithromycin	24 (27.6)	10 (21.3)	36 (26.7)	70 (26.0)	0.708
Ciprofloxacin	27 (31.0)	12 (25.5)	45 (33.3)	84 (31.2)	0.610
Levofloxacin	25 (28.7)	6 (12.8)	38 (28.1)	69 (25.7)	0.083
Moxifloxacin	25 (28.7)	6 (12.8)	38 (28.1)	69 (25.7)	0.083

^aχ² test. Resistant breakpoints of MIC were defined as 0.5 µg/mL for amoxicillin, 1.0 µg/mL for clarithromycin, 8.0 µg/mL for metronidazole, 4.0 µg/mL for tetracycline, 1.0 µg/mL for azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. Values represent percent numbers (patients infected with resistant *H. pylori*/total subjects).

단 사이에 내성률의 차이는 유의하지 않았다($p=0.633$) (Table 3).

5) Azithromycin

전체 환자를 대상으로 azithromycin의 내성률은 26.0%였고(Table 2) azithromycin과 clarithromycin은 Pearson의 상관계수 0.798로 $p<0.01$ 에서 교차내성을 가짐을 알 수 있었다. 위암 및 비위암군에서 유의한 차이는 없었다(Table 2). 또한 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류했을 때에도 세 집단 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.708$) (Table 3).

6) Quinolone

Quinolone인 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin의 내성률은 각각 31.2%, 25.7%, 25.7%였으며 levofloxacin에 내성을 가지는 사람은 모두 moxifloxacin에 내성을 보였다(Table 2). Quinolone에 대한 항생제 내성 또한 위암 및 비위암군에서 유의한 차이는 없었고(Table 2), 만성위염군, 소화성궤양군, 위암군으로 분류했을 때에도 세 집단 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

3. 다약제 내성균의 비율

Azithromycin과 clarithromycin 중 clarithromycin만, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 중 ciprofloxacin만을 포함하여, amoxicillin, metronidazole, tetracycline 총 5 종류의 항생제 중 2종류 이상의 항생제에 내성을 나타낸 *H. pylori*를 지니고 있었던 사람은 80명(29.7%)이었다(Table 4). 위암군에서 2종류 이상 항생제에 내성을 가진 균주가 있는

환자가 31.9%였으며 비위암군에서는 27.6%이었다. 3종류 이상의 항생제에 내성인 균주가 있는 사람은 위암군에서 25명(18.5%) 비위암군에서 20명(14.9%)으로 전체적으로는 16.7%를 나타냈으며 두 집단 사이에 유의한 차이는 없었다. 전체적으로 3종류의 항생제에 내성인 균주를 가진 사람은 32명(11.9%), 4종류의 항생제에 내성인 경우는 10명(3.7%)이었으며, 5종류의 항생제에 내성을 나타내는 경우는 3명(1.1%)이었다.

4. 한 환자에서 배양한 여러 균주 내성의 다양성

한 환자의 전정부 및 체부 조직의 첫 배양에서 각각 1개에서 5개의 집락을 얻어 그 중 오염되거나 *H. pylori*가 자라지 않은 경우를 제외했을 때 한 환자에서 얻은 균주 수는 총 1-10균주로 다양하였다(Table 5). 분리된 균주가 하나뿐인 경우는 94명이었고 둘 이상인 경우는 175명으로 전체의 65.0%를 차지하였다. 2개 이상의 균주가 분리된 경우 항생제 내성 특성이 모두 일치하였던 경우는 전체의 61.1%였다. 내성 분포가 하나라도 다른 경우 다른 종류의 내성 특성을 가졌다고 간주하였고 3종류 이상의 내성 조합차이가 있었던 경우는 14명, 4종류 이상의 내성 조합차이가 있었던 경우는 1명이었다.

5. *H. pylori*의 제균에 영향을 미치는 요인

총 269명의 환자 중 제균을 시행하여 제균 결과를 알고 있는 120명을 대상으로 *H. pylori* 제균에 영향을 미치는 요인을 분석하였다. 제균 여부를 아는 총 120명의 환자 중 57.5%인 69명이 남성이었으며 이들의 평균 연령은 53.9세였다. 107명

Table 4. Prevalence of Multidrug Resistant *H. pylori* in Stomach Cancer and Non-cancer Groups

	Non-cancer (n=134)	Cancer (n=135)	Total (n=269)	p-value
2 or more antibiotics (n, %)	37 (27.6)	43 (31.9)	80 (29.7)	0.447 ^a
3 or more antibiotics (n, %)	20 (14.9)	25 (18.5)	45 (16.7)	0.430 ^a

^a χ^2 test. Amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, ciprofloxacin resistance were examined.

Table 5. Difference in Antibiotics Resistance Pattern in One Patient

No. of <i>H. pylori</i> isolates	No. of patients	One kind, n (%)	Two kinds, n (%)	Three kinds, n (%)	Four kinds, n (%)
1	94				
2	55	45 (81.8)	10 (18.2)		
3	40	20 (50.0)	19 (47.5)	1 (2.5)	
4	20	11 (55.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	
5	23	9 (39.1)	9 (39.1)	5 (21.8)	
6	11	8 (72.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	
7	9	6 (66.7)	1 (11.1)	2 (22.2)	
8	6	4 (66.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	
9	6	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	
10	5	2 (40.0)	2 (40.0)	0	1 (20.0)
Total	269	107/175 (61.1)	53/175 (30.3)		

Table 6. Factors Affecting *H. pylori* Eradication

	Success	Failure	p-value
n (%)	107 (89.2)	13 (10.8)	
Mean age±SD (yr)	53.5±11.6	57.0±9.2	0.303 ^a
Gender (male/female)	60/47	9/4	0.365 ^b
Clinical diagnosis (n, %)			0.215 ^c
Chronic gastritis	49 (45.8)	4 (30.8)	
Peptic ulcer disease	34 (31.8)	3 (23.1)	
Stomach cancer	24 (22.4)	6 (46.2)	
Cigarette smoking (n, %)	57 (54.3)	8 (55.1)	0.272 ^b
Alcohol consumption (n, %)	62 (59.0)	11 (31.2)	0.195 ^b
Eradication regimen			0.163 ^c
PAC (n, %)	33 (33.3)	6 (60.0)	
NAC (n, %)	66 (66.7)	4 (40.0)	
Antibiotic resistance (+)			
Amoxicillin (n, %)	8 (7.5)	1 (7.7)	1.000 ^c
Clarithromycin (n, %)	20 (18.7)	4 (16.7)	0.290 ^c
Metronidazole (n, %)	29 (27.1)	2 (15.4)	0.511 ^c
Tetracycline (n, %)	9 (8.4)	0	0.595 ^c
Ciprofloxacin (n, %)	21 (27.1)	4 (30.8)	0.467 ^c

PAC, pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin; NAC, esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin.

^aStudent's t-test. ^b χ^2 test. ^cFisher's exact test.

인 89.2%에서 제균에 성공하였으며 연령, 성별, 질병, 흡연 여부, 음주 여부와 제균한 약제의 종류 및 8가지 항생제에 대한 일차항생제 내성과 *H. pylori* 제균 성공 간의 관계는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 6). 특히 만성위염, 소화성궤양, 위암으로 질병을 세분화하였을 때 질병의 차이는 제균의 성공과 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.215).

고찰

이번 연구에서 전체 환자에서의 일차 항생제 내성률은 2003년⁶ 및 2007-2009년²⁰에 시행하였던 연구 결과와 크게 달라지지 않은 것을 확인할 수 있었다. 2007-2009년 강원, 경기, 부산 환자들을 대상으로 지역 간 항생제 내성률 차이를 비교한 연구에서¹⁹ amoxicillin에 대한 *H. pylori*의 내성률은 9.1%였으며 이번 연구에서는 13.8%로 기존 연구보다 약간 높은 내성률이 관찰되었다. Amoxicillin의 *H. pylori*에 대한 내성 기전은 주로 페니실린 결합단백의 돌연변이에 의한 것으로²¹ amoxicillin 내성이 있어도 기존 3제요법을 통해 효과적으로 *H. pylori*를 제균할 수 있다는 보고가 있지만,¹⁹ 고농도의 베타 락탐 내성 *H. pylori*는 다약제 내성과 관련이 있다는 연구가 있어,²² amoxicillin에 대한 내성률이 증가하는 추세에 대해 면밀히 관찰할 필요가 있다.

Clarithromycin은 *H. pylori* 제균을 위해 amoxicillin과 더불어 일차 약제로 사용되고 있으며 그 내성은 23S rRNA의

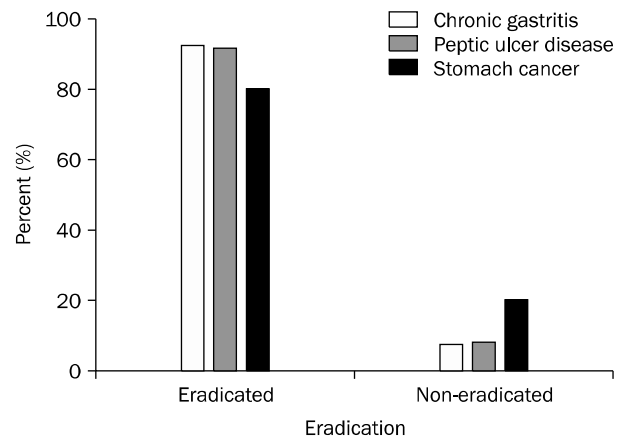


Fig. 2. Eradication rate of *H. pylori* in 3 different diseases. There was no significant difference among chronic gastritis, peptic ulcer disease and stomach cancer.

돌연변이 특히 A2143 점돌연변이와 관련이 있으며, 기존 연구에서부터 이런 돌연변이로 인해 *H. pylori* 제균율이 감소된다고 알려져 있다.^{8,20} 경기지역 단일기관을 대상으로 연구한 결과 clarithromycin 내성이 2003-2005년 16.7%에서 2007-2009년 38.5%로 증가하였다고 보고하였다.²⁰ 2008년 지역간 내성 차이를 비교한 논문에서 전체 환자의 clarithromycin 내성률은 26.3%였는데, 경기나 부산 지역에서 clarithromycin의 일차 내성률이 40%에 이르렀던 것에 반해 강원 지역의 clarithromycin 내성률은 12.5%로 낮았다.¹⁹ 이러한 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만 clarithromycin 일차 내성의 지역차에 대해서는 추후 환자수를 늘려 연구해 볼 필요가 있었다. 이번 연구에서 2006-2010년 전체 환자의 clarithromycin 내성률을 구한 결과 25.3%로 앞선 연구와 같은 증가 추세는²⁰ 관찰하기 어려웠다.

Metronidazole은 서구에서 *H. pylori*의 일차 치료제로 사용되고 있기도 하며, 최근에는 amoxicillin과 clarithromycin을 이용한 일차 치료 실패 후 대체 항생제로 사용되고 있다.³ 경기지역에서 *H. pylori*의 metronidazole에 대한 내성률은 2003-2009년에는 27.5%였으며,²⁰ 이번 연구에서는 27.1%를 보임으로써 이전 연구들과 비슷한 결과를 보였다.^{6,20}

Tetracycline은 4제요법 시 포함되는 항생제로 세균의 16S rRNA에 결합하여 30S 라이보솜 아단위에 의한 단백질 생성을 억제하는 기전으로 작용한다. Tetracycline에 대한 일차 내성률은 9.7%였으며 위암군 및 비위암군에서 차이를 보이지 않았고, 이전의 내성률과 크게 다르지 않았다.⁶

Azithromycin은 clarithromycin과 같이 macrolide 계열의 항생제로 반감기가 길고 조직에서의 유효농도가 높아 PPI 삼제병합요법에 포함되는 항생제의 하나로 제안되고 있다.²³ 이전 지역간 내성 차이에 대한 연구에서도¹⁹ azithromycin 내

성 균주 중 89.3%가 clarithromycin에도 내성을 보임으로써 교차 내성을 시사하였으며, 이번 연구에서도 azithromycin과 clarithromycin이 교차내성을 가짐을 알 수 있었다. 따라서 clarithromycin 포함 PPI 삼제병합요법이 실패한 환자에서 clarithromycin 대신 azithromycin을 포함시키는 데 있어서 신중을 기해야겠다.

Quinolone에 대한 *H. pylori*의 내성률은 지난 2003년에 저자들이 시행한 연구에서⁷ 경기지역의 내성률이 5%였으나 지난 2008년 지역간 차이를 보기 위해 시행한 연구에서는 ciprofloxacin에 대한 내성률이 30.3%, levofloxacin이나 moxifloxacin에 대한 내성률은 23.2%로 증가한 추세를 보였다.¹⁹ 이번 연구에서는 ciprofloxacin에 대한 내성률은 31.2%, levofloxacin과 moxifloxacin에 대한 내성률이 25.7%로 지난 연구와 일치하는 결과를 보였다. 일차 제균 실패 시에 moxifloxacin 혹은 levofloxacin을 포함한 3제요법이 제안되어 왔으며,²⁴⁻²⁶ 최근에는 이러한 3제요법을 사용하였을 때 제균율이 기존 치료보다 높지 않다는 보고들도 있다.²⁶ 이는 moxifloxacin에 대한 내성 증가와 관련이 있을 것이라 생각된다.

이번 연구에서는 clarithromycin과 azithromycin 간의 교차내성을 고려하여 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, ciprofloxacin의 5가지 항생제 중 2가지 이상에 내성인 경우를 다약제 내성으로 정의하였다. 2가지 및 3가지 이상의 항생제에 내성을 갖는 균주의 비율은 위암군이나 비위암군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이번 연구에서 한 환자에서 2개 이상의 균주가 분리된 경우 항생제 내성 특성이 모두 일치하였던 경우가 전체의 61.1%에 불과하여 혼합 감염을 시사하였는데 이는 기존 보고들과도 일치하며 이전에 cagA, vacA, iceA, oipA에 대한 유전적 다양성의 종류와도 일치하는 결과를 보였다.^{27,28}

검사한 8가지 항생제에 대한 일차 내성률은 위암 여부에 따라 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 다만 비위암군에서 amoxicillin에 대한 일차 항생제 내성이 9.7%로 위암군에서의 17.8%에 비해 비교적 낮은 내성률을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었는데 이에 대해서 환자수를 늘려서 확인할 필요가 있다. Amoxicillin에 대한 내성률이 높았던 원인은 뚜렷하지는 않으나 amoxicillin 내성과 크게 상관없이 기존 3제요법을 통해 효과적으로 *H. pylori*를 제균할 수 있다는 보고가 있어²⁰ 이로 인해 제균율의 차이가 생기지는 않을 것이라 생각된다. 비위암군을 만성위염군 및 소화성궤양군으로 나누어서 위암군과 세 집단 사이에 일차 항생제 내성의 차이와 *H. pylori* 제균율의 차이가 있는지 확인하였지만 이번 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 소화성궤양 및 비궤양성 소화불량증군에서 제균율의 차이를 가져올 수 있는 요인으로 소화성궤양에서 염증으로 인해 항생제들이 위내강으로

침투하기 좋은 환경이고, 혈관투과성의 증가로 항생제 투과력이 증가하며 *H. pylori* 균주의 차이에 기인할 것이라고 하여¹⁵ 이번 연구에서는 각 질병에서 *H. pylori*의 항생제에 대한 일차내성의 차이가 있는지 여부를 확인하고자 하였으나 의미있는 결과를 얻지는 못하였다. 또한 이번 연구에서는 *H. pylori*의 독성 인자로서 강조되는 cagA, vacA²⁹ 여부에 따른 제균율의 차이를 직접적으로 보지는 않았지만 한국에서 225명을 대상으로 질병에 따른 *H. pylori*의 균주의 차이를 보기 위해 cagA, vacA typing을 시행하였던 한 연구결과에서 한국 사람의 92%가 vacA s1/i1/m1형을 가지고 있으며 s1/i1/m1을 가지고 있지 않은 경우에는 EPIYA-ABD cagA를 가지고 있는 것이 십이지장 궤양과 연관이 있는 정도였음을¹⁷ 고려할 때 균주에 의한 차이는 적었을 것이라 생각된다. 결론으로 만성위염, 소화성궤양 및 위암 환자에서 분리된 *H. pylori* 균주의 일차 항생제 내성은 차이가 없었으며, 질병에 따른 제균율은 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 추후 더 많은 환자를 대상으로 확인해 볼 필요는 있겠다.

추가적으로 제균과 상관있는 인자에 대해 분석을 해 보았을 때 질병 외에도 연령, 성별, 흡연, 음주와 제균에 사용한 양성자펌프억제제의 종류는 제균 성공률과 통계적으로 유의한 상관 관계는 없었다. 다만 전체적인 제균율이 89.2%였는데, amoxicillin 내성이 있는 경우 제균율이 88.9%, clarithromycin 내성이 있는 경우 83.3%, metronidazole 내성이 있는 경우 93.5%, tetracycline 내성이 있는 경우 100%, ciprofloxacin 내성이 있는 경우 84.0%로 모두 통계적으로 유의성은 없었지만 clarithromycin 내성과 *H. pylori* 제균 성공률의 상관 관계에 대해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 확인해 보아야 하겠다.

요 약

목적: 이 연구는 한국에서 위암과 비위암군에서의 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)의 일차 항생제 내성률 및 제균율을 평가하기 위해 시행되었다.

대상 및 방법: 분당서울대학교병원을 방문한 환자 중 과거 *H. pylori* 제균 치료를 받지 않았던 269명의 환자의 위 조직검사서에서 *H. pylori*를 분리하였다. Agar dilution 방법을 이용하여 *H. pylori* 균주의 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin에 대한 내성을 평가하고 질병에 따른 일차 항생제 내성 및 제균율을 비교하였다.

결과: Amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin 8가지 항생제에 대한 일차 항생제 내성률은 만성위

염균, 소화성궤양균, 위암균으로 나누어 비교했을 때는 물론 위암과 비위암균 두 군으로 비교했을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 질병에 따른 *H. pylori* 제균율도 다르지 않았다.

결론: 분당의 단일기관에서 *H. pylori*의 일차 항생제 내성률 및 *H. pylori* 제균율은 소화기 질환에 따라 다르지 않았다.

색인단어: 헬리코박터 파일로리; 항생제 내성; 위암

REFERENCES

1. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272:65-69.
2. Lind T, Mégraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. Gastroenterology 1999;116:248-253.
3. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180.
4. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004;53:1374-1384.
5. Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. J Clin Microbiol 2007;45:4006-4010.
6. 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.
7. 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.
8. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:321-331.
9. Korean *H. pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.
10. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:639-642.
11. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-789.
12. Matsukura N, Tajiri T, Kato S, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. Gastric Cancer 2003;6:100-107.
13. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2009;54:269-278.
14. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1303-1307.
15. Chung SJ, Lee DH, Kim N, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease. Hepatogastroenterology 2007;54:1293-1296.
16. Kim MN, Kim N, Lee SH, et al. The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2008;13:261-268.
17. Jang S, Jones KR, Olsen CH, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. J Clin Microbiol 2010;48:559-567.
18. Kostamo P, Veijola L, Oksanen A, Sarna S, Rautelin H. Recent trends in primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Finland. Int J Antimicrob Agents. 2011;37:22-25.
19. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. Korean J Gastroenterol 2011;57:221-229.
20. Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. J Clin Gastroenterol 2010;44:536-543.
21. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2229-2233.
22. Kwon DH, Dore MP, Kim JJ, et al. High-level beta-lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2169-2178.
23. Ivashkin VT, Lapina TL, Bondarenko OY, et al. Azithromycin in a triple therapy for *H. pylori* eradication in active duodenal ulcer. World J Gastroenterol 2002;8:879-882.
24. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:35-44.
25. Li Y, Huang X, Yao L, Shi R, Zhang G. Advantages of Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis. Wien Klin Wochenschr 2010;122:413-422.
26. Yoon H, Kim N, Lee BH, et al. Moxifloxacin-containing triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate. Helicobacter 2009;14:77-85.
27. Kim JJ, Kim JG, Kwon DH. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter 2003;8:202-206.
28. Kim YS, Kim N, Kim JM, et al. *Helicobacter pylori* genotyping findings from multiple cultured isolates and mucosal biopsy specimens: strain diversities of *Helicobacter pylori* isolates in individual hosts. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:522-528.
29. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. Gastroenterology 2007;133:926-936.