

2000년대 중반 사제 요법에 의한 제주지역 *Helicobacter pylori* 제균율

김흥업, 부선진, 나수영, 정승욱, 송현주, 조유경, 최은광

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

(Received October 6, 2014; Revised October 13, 2014; Accepted October 20, 2014)

Abstract

Helicobacter pylori Eradication Rate of Quadruple Therapy in Jeju Island in the Middle of the First Decade of 2000 years

Heung Up Kim, Soo-Young Na, Seon Jin Boo, Seung Uk Jeong, Hyun Joo Song, Eun Kwang Choi, Yoo-Kyung Cho

Department of Internal medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea.

Background/Aims: On previous study, the *H. pylori* eradication rate by triple therapy was 68.2 % in Jeju. We perform this study to estimate the eradication rate of quadruple therapy for the treatment failure group of the triple therapy.

Methods: From January 1, 2005 to August 31, 2007, We investigated the medical record for adult patient received quadruple therapy including proton pump inhibitor (PPI), bismuth, tetracycline, metronidazole because of failed OAC triple therapy. We collected data and compared the eradication rate for sex, age, place of residence, kind of PPI, and treatment periods.

Results: Total 105 patient was enrolled (M:F=60:45, Mean age±SD 58.0±12.5). The overall eradication rate was 79.0%. There were no significant difference of eradication rate in different group of sex, place of residence, age, PPI, duration of treatment.

Conclusions: The *H. pylori* eradication rate of quadruple therapy was 79.0% in Jeju island. We could not found any significant factor influencing to quadruple therapy. (*J Med Life Sci* 2014;11(2):100–104)

Key Words : *Helicobacter pylori*, Eradication rate, Quadruple therapy

서 론

Helicobacter pylori 감염은 만성위염, 위궤양, 십이지장궤양, 위 말트종, 위암 등의 원인으로 잘 알려져 있고, 최근까지 위궤양과 십이지장 궤양에 대해서는 항생제를 사용한 적극적인 제균으로 재발률을 낮출 것이 권유되고 있다²⁾. 현재 *H. pylori* 제균율을 높이고 항생제 내성을 줄이기 위해 여러 약제를 병합하여 사용하는데, 초치료 요법인 1차 치료와, 초치료를 실패했을 경우 사용하는 2차 치료가 그 대표적인 예이다. 일차 제균 치료로는 양성자 펌프 억제제를 근간으로 하여 clarithromycin, amoxicillin의 두 가지 항생제를 추가하여 구성하고, 이차 제균 치료로는 역시 양성자 펌프 억제제를 근간으로 일차 제균 치료에서 사용하지 않았던 tetracycline, metronidazole의 두 가지 항생제에 bismuth을 추가하여 처방한다³⁾. 국내에서는 1998년 여러 가지

외국의 사례와 일부 국내의 증거를 들어 일차 제균과 이차 제균의 표준 치료로 이상의 삼제 및 사제 요법을 사용할 것을 권고하였다⁴⁾.

국내에 *H. pylori* 감염률은 지역별로 다르게 나타났는데⁵⁾, 국내 권고안으로 동일한 약제의 조합으로 치료 했음에도 그 제균율은 보고자 마다 상이하게 나타났고 대부분 서울 경기 지역의 자료가 대부분이었다⁷⁻⁹⁾.

2005년에서 2007년까지는 제주대학교병원의 초창기로 점차 기틀을 잡아가던 시대이며, 이전 연구에서 제주지역의 표준 3제 요법에 의한 제균율은 타 지역 보다 상대적으로 낮게 나타났다¹⁰⁾.

이에 동 기간 동안 표준 3제요법에 실패한 환자에 대한 구제요법으로서의 4제 요법의 제균율을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월1일부터 2007년 8월31일까지 *H. pylori*에 대한 표준 3제 요법에 실패하여 제주대학교병원에서 4제 요법(proton

Correspondence to : Heung Up Kim
Department of Internal medicine, Jeju National University School of Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, Republic of Korea, 690-767
E-mail : kimhup@jeju.ac.kr

This research was supported by the 2014 scientific promotion program funded by Jeju National University

pump inhibitor, bismuth, tetracycline, metronidazole)으로 재 치료한 18세 이상 성인 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 성별, 나이, 거주지, 양성자 펌프 억제제 종류, 제균 약제의 사용기간에 따른 제균율의 변화를 알아보았다.

사용한 표준 사제요법의 약제는 양성자 펌프 억제제로서 omeprazole 20 mg bid, pantoprazole 40 mg bid, rabeprazole 20 mg bid 중 하나를 투여하고 tetracycline 500 mg qid, metronidazole 500 mg tid, tripotassium dicitrate bismuthate 300 mg qid를 추가하여 1-2주간 투여하였다.

2. 방법

거주지는 제주도의 제주시, 서귀포시로 나누었으며, 연도별, 성별, 제주시와 서귀포시의 지역별, 연령별, 그리고 양성자 펌프 억제제별, 약제 투약 일수별 차이를 구하였다. 많은 부분 궤양이 치유된 후 타 병원에서 1차 제균 실패로 전원 되어 2차 치료만 이루어진 경우가 많았고 진료 의뢰서에 위, 십이지장 궤양으로 명시되지 않고 단지 소화성 궤양과 1차 제균 실패로만 표기된 경우가 많아, 이전 병변의 위치나 활성도에 대한 조사는 시행하지 않았다. 치료 기간은 1주 및 2주 치료한 군으로 나누었으며 10일 이상 투여된 경우는 2주군에 포함시켰다.

제균의 판정은 급속 요소효소 검사(CLO test), ¹⁴C요소호기검사를 기본으로 하되 조직 검사를 추가할 수 있게 하였고 복수의 검사를 시행한 경우는 모두 음성인 경우에만 제균 성공으로 판정하였다.

3. 통계

통계는 SPSS 12.0 (SPSS 12.0KO for Windows)을 사용하였고 각 변수 별 제균율의 차이를 보기 위해 카이제곱 검정을 시행하였으며 $p < 0.05$ 인 경우 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상군 요약

동 기간 중 총 144명이 4제 요법으로 치료 받았고 그 중 105명이 추적 검사에서 제균 유무를 확인할 수 있었다. 이 105명의 평균 연령은 58.0 ± 12.5 세였다. 이 중 남자가 60명(58.6 ± 12.2)이고 여자가 45명(57.2 ± 13.0)이었다. 추적된 105명 중 83명이 제균 되어 제균율은 79.0%였다(Fig 1).

2. 연도별, 성별 제균율

연도별 제균율은 2005년, 2006년, 2007년이 각각 5명, 51명, 49명이 제균 확인까지 완료하였고, 제균율은 각각 80.0%, 82.4%, 75.5% 이었다 ($p=0.70$). 성별 제균율은 남자가 76.7%(46명) 여자가 82.2%(37명)이었다($p=0.49$)(Table 1).

3. 지역별, 연령대별 제균율

지역별로 제주시가 81.1%(74명중 60명), 서귀포시가 74.2%(31

명 중 23명)이었고($p=0.43$). 연령대별로 60세 미만이 78.4%(51명 중 40명) 60세 이상이 79.6%(54명 중 43명)였다($p=0.88$) (Table 1).

4. PPI 종류 및 치료 기간에 따른 제균율

PPI종류에 따른 제균율은 pantoprazole이 73.3%(15명중 11명), rabeprazole 79.1%(43명중 34명), omeprazole 80.9%(47명중 38명)였다. ($p=0.824$). 치료 기간별 비교에서 1주 치료군 71.4%(21명중 15명), 2주 치료군 81.0%(84명중 68명)였다($p=0.34$)(Table 1).

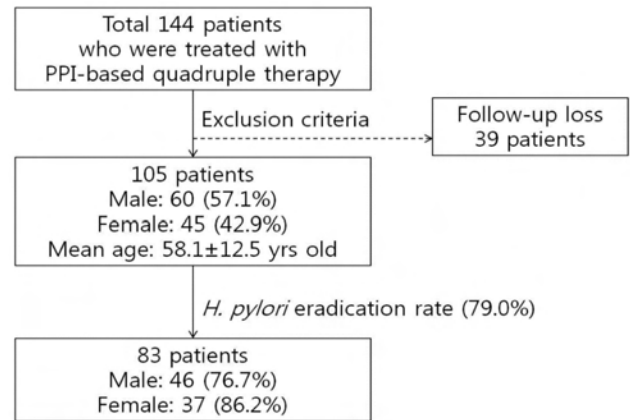


Figure 1. Schematic representative of the enrolled patients and *H. pylori* eradication rate of PPI-based quadruple therapy.

Table 1. Univariate Analysis for Factors Influencing *Helicobacter pylori* Eradication Rate of Quadruple Therapy According to Clinical Characteristics.

	Eradication rate	p-value
Year		
2005	4/5 (80.0)	0.70
2006	42/51 (82.4)	
2007	37/49 (75.5)	
Sex		
male	6/60 (76.7)	0.49
female	37/45 (82.2)	
Residence		
Jeju-si	60/74 (81.1)	0.43
Seogwipo-si	23/31 (74.2)	
Age group		
<60	40/51 (78.4)	0.88
≥60	43/54 (79.6)	
PPI		
pantoprazole	11/15 (73.3)	0.82
rabeprazole	38/47 (79.1)	
omeprazole	68/84 (80.9)	
Tx duration ^a		
1 week	15/21 (71.4)	0.34
2 week	68/84 (81.0)	

Values are presented as n (%)

a: treatment duration

고찰

1998년과 2005년도 이루어진 전국규모 역학조사에서 제주도의 *H. pylori* 양성률은 건강검진 대상자에서 52.9%와 63.2%로 전국의 평균보다 높았다^{11,12)}. 이는 *H. pylori* 가 소화성 궤양, 위암 등의 원인으로 밝혀진 상황에서 대단히 중요한 사안이라고 생각되며, 제주지역의 높은 유병률에서 벗어나기 위한 대책이 필요하다. 항생제를 투여하여 제균을 시도할 수 있지만 나이, 흡연, 기저질환, 숙주 면역의 차이, 균 밀도의 차이, 순응도 감소, 항생제 내성 등 다양한 인자가 제균율에 영향을 미친다고 알려져 있다³⁾. 특히 metronidazole과 clarithromycin 내성이 제균 실패의 중요한 원인으로 주목 받고 있으며^{14,18)}, 일부에서는 사전에 감수성 검사를 시행하여 제균율이 높은 약제 조합을 사용할 것을 권하기도 하나¹⁵⁾ 유병률이 높은 한국에서는 경제적인 면 등을 고려하여 현실성이 떨어지는 것이 사실이다. 항생제 내성률만을 보았을 때 2차 치료를 받아야 할 대상자는 이미 1차 표준 3제 요법에 실패하였으므로 clarithromycin 내성이 있을 가능성이 많으며, 2차 치료에서는 metronidazole 내성이 문제가 된다고 할 수 있다. 국내에서는 metronidazole 내성이 1996년에서 2000년 사이에 36-61%로 높았고^{16,17)}, 이후로 점점 증가하는 추세가 보고되었다¹⁴⁾. 국내에서는 1998년 헬리코박터 연구회에서 표준 치료로 표준 3제 및 4제 요법의 권고안이 나왔고⁴⁾, 대부분 이에 따라 치료를 해 왔으나 전술한 것처럼 1차의 표준 3제 요법은 clarithromycin이 문제가 되어 제균율이 떨어질 가능성이 높고 2차 4제 요법에서는 metronidazole 내성이 문제가 될 가능성이 높다. 비슷한 시기에 국내에서 발표된 4제 요법의 결과를 보면 똑 같은 약제를 사용했음에도 2002년, 2003년, 2004년, 2005년에서 각각 80.0%, 89.7%, 89.7%, 98%, 78.8%로 나타나 연도별 제균율의 차이는 없다고 결론을 지었지만⁸⁾ 해마다 제균율 변동폭이 너무 크고 일관성을 보이지 않아 항생제 내성 이외에 다른 요인이 제균율에 많은 영향을 미치고 있다고 생각할 수 있다. 실제로 앞선 연구에서 동 시대의 1차 제균 효과에 대한 고찰에서 국민 건강보험 심사평가원의 자료로 평가해 볼 때 제주지역의 항생제 처방률이 타지방보다 월등이 높다고 할 수 없다고 결론지었다¹⁰⁾.

그렇다면 항생제 내성 외에 가장 우선적으로 생각해 볼 수 있는 요인은 바로 순응도이다. 당시 1차 제균 치료 성적이 68.6%로 전국 평균인 80%대를 훨씬 밑도는 수치였다¹⁰⁾. *H. pylori* 1차 제균 치료는 순응도가 매우 높은 약제 조합으로 알려져 있다³⁾. 그럼에도 불구하고 당시 본원의 1차 제균 치료 성적은 낮았는데, 특이할 점은 1주 치료군과 2주 치료군의 성적이 각각 64.6%, 86.2%로 유의하게 2주 치료군에서 높았다는 것이다($p=0.001$). 국내의 보험 기준이 1주일로 되어 있어 2주 치료를 선택하는 환자는 건강에 좀 더 관심이 많거나 보다 중증의 위 질환을 가졌던 경우가 많다. 그리고 당시 *H. pylori* 제균에 대해 국민들이 그 필요성을 충분히 인식하지 못했던 상황이라 의료진이 투약에 대해 설명을 해도 투약이 제대로 되지 않았을 가능성이 높다고 본다. 또한 당시 32.3%가 추적 중단되었다는 것도 순응도가 좋지 않았다는 것을 간접적으로 시사하는 결과라고 생각한다.

그러나 같은 기간의 4제 요법의 결과는 이것과는 양상이 조금 달랐다. 4제 요법의 1주 치료군과 2주 치료군의 제균율은 각각 71.4%와 81.0%로 약 10%정도의 차이로 2주군에서 높은 것처럼 보이나 통계적 유의성은 없었다($p=0.34$). 물론 대상군이 3제 요법은 354명이고 4제 요법은 105명으로 그 수가 훨씬 적었지만, 환자들의 전반적인 생각이 3제 요법은 처음으로 한번 해본다는 생각이 지배적이었고 4제 요법은 구제 요법으로 그것에 실패하게 된다면 다음 번 치료로 뚜렷이 선택할 약제의 조합이 적다는 심리적 압박이 따른다. 아마도 이러한 차이로 인해 1주 치료라 하더라도 2주 치료와 큰 차이를 보이지 않은 것으로 생각하며, 이번 연구에서 연도별, 지역별, 성별, 연령군별 제균율의 차이가 없었던 것도 같은 맥락이라고 생각한다. 그러므로 1차 치료인 3제 요법의 치료 기간은 2주로 연장하는 것이 바람직하고³⁾ 2차 구제 치료인 4제 요법은 환자의 의지와 질환의 심각성, 그리고 항생제 내성에 따라 1-2주 치료를 선택하는 것이 바람직할 것 같다.

양성자 펌프 억제제를 제균 치료에 사용하는 이유는 위 내 산도를 떨어뜨려 직접적으로 *H. pylori*를 억제하고 clarithromycin과 같이 위 내 산성도에 영향을 많이 받는 항생제의 활성도를 증가시켜 제균율을 높일 수 있기 때문이다¹⁹⁾. 반면에 제균 치료 전에 H2 수용체 길항제를 투여하면 위 혈류량이 감소하여 점막의 항생제 농도가 감소하여 제균율이 감소하고²⁰⁾, 양성자 펌프 억제제만 단독으로 투여하면 위 내 산도가 떨어져 *H. pylori* 대사가 변하고 coccoid persister라는 항생제 내성 균주가 출현할 수 있어 이후 제균율이 낮아질 수 있다²¹⁾. 양성자 펌프 억제제의 종류에 따라 대사에 관여하는 효소가 다르며 개개인의 유전자형에 따라 효과가 다르다는 보고가 있으나²²⁾, 임상에서는 양성자 펌프 억제제의 종류에 상관없이 비슷한 제균율을 보였고²³⁾, 본 연구에서도 pantoprazole, rabeprazole, omeprazole의 제균율이 각각 73.3%, 79.1%, 80.9%로 통계적인 의미가 없었다($p=0.82$).

본 연구의 단점은 후향적 연구이고 환자의 순응도가 측정되지 않았으며 병변의 위치에 따른 분류를 하지 못했다는 것이다. 상당히 오래 전 자료이고 대부분의 경우 환자의 차트를 일일이 대조해서 결과를 수집해야 하는 번거로움이 있었으나 제주대학교병원의 초창기 4제 요법을 통한 *H. pylori* 제균율이 79.0%로 나타났다는 것을 알게 되어 의미 있다고 생각한다.

요약

목적: 이전 연구에서 표준 3제 요법에 의한 제주 지역의 *H. pylori* 제균율은 68.2%로 낮게 나타났다. 이를 바탕으로 4제 요법에 의한 *H. pylori* 구제 요법의 제균율을 알아보기 위해 연구를 진행하였다. 대상 및 방법: 2005년 1월1일부터 2007년 8월31일까지 *H. pylori*에 대한 3제 요법에 실패하여 제주대학교병원에서 4제 요법(proton pump inhibitor, bismuth, tetracycline, metronidazole)으로 재 치료한 18세 이상 성인 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 성별, 나이, 거주지, 양성자 펌프 억제제 종류, 제균 약제의 사용기간에 따른 제균율의 변화를 알아보았다. 결과: 동 기간 중 치료 후 *H. pylori*의 박멸 유무를 확인할

수 있었던 대상은 105명(M:F=60:45)이었고 평균 연령±표준편차는 58.0±12.5세였다. 이중 83명이 제균 되어 제균율은 79.0%였으며 성별, 나이, 구주지, 양성자 펌프 억제제 종류, 제균 치료 기간에 따른 제균율의 변화는 없었다. 결론: 제주 지역에서 표준 3제 요법에 실패한 경우, 4제 요법을 이용한 *H. pylori* 제균율은 79.0%이고 성별, 거주 지역, 연령, 양성자 펌프 억제제의 종류, 치료 기간에 따른 제균율의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

중심단어: 헬리코박터 필로리, 제균율, 사제 요법

알림

이 논문은 2014학년도 제주대학교 학술진흥연구비 지원사업에 의하여 연구되었음.

참고문헌

- 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) Tytgat GN. Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:359-368.
- 3) Kim JG. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2005;46:172-180.
- 4) Korean *Helicobacter pylori* Study Group. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.
- 5) Kim N. Epidemiology and transmission route of *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 2005;46:153-158.
- 6) 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.
- 7) Lee JY, Kim W, Gwak GY, et al. Reinfection rate and clinical manifestation of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease after triple therapy containing clarithromycin. Korean J Gastroenterol 2002;39:93-100.
- 8) Chung WC, Cho YS, Jeong JJ, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to the diseases and therapeutic regimens, and reinfection rate after successful eradication in a tertiary clinic. Korean J Gastroenterol 2003;41:1-8.
- 9) Kim N, Oh JH, Lee CG, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on the benign gastric ulcer recurrence—a 24 month follow-up study. Korean J Intern Med 1999;14:9-14.
- 10) Kim HU, Song HJ, Choi EK, Cho YK, Song BC. The eradication rate of *Helicobacter pylori* using PPI-based triple therapy in Jeju Island. The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research 2009;9:26-30.
- 11) Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16:969-975.
- 12) Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-340.
- 13) Lee JH, Cheon JH, Park MJ, et al. The trend of eradication rates of second-line quadruple therapy containing metronidazole for *Helicobacter pylori* infection: an analysis of recent eight years. Korean J Gastroenterol 2005;46:94-98.
- 14) Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients in 2003. Korean J Gastroenterol 2004;44:126-135.
- 15) Chung WC, Cho YS, Jeong JJ, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* according to the diseases and therapeutic regimens, and reinfection rate after successful eradication in a tertiary clinic. Korean J Gastroenterol 2003;41:1-8.
- 16) Eun CS, Han DS, Park JY, et al. Changing pattern of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2003;38:436-441.
- 17) Kim SJ, Kim JG, Jung K, et al. Antimicrobial resistance rate of *Helicobacter pylori* isolates and detection of mechanism of clarithromycin resistance. Korean J Gastroenterol 2001;61:470-478.
- 18) 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.
- 19) Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. J Antimicrob Chemother 1997;39:5-12.
- 20) Moayyedi P, Chalmers DM, Axon AT. Patient factors that predict failure of omeprazole, clarithromycin, and tinidazole to eradicate *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 1997;32:24-27.

- 21) Yoo HM, Lee YC, Park HJ, Kim WH, Lee KW, Park IS. Clinical characteristics of patients with failed eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:311-320.
- 22) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Eradication rates of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1933-1938.
- 23) Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Trial of moxifloxacin-containing triple therapy after initial and second-line treatment failures for *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:111-117.