

지속 가능한 헬리코박터 가이드라인

일본 헬리코박터 치료의 최근 경향과 한일 가이드라인 point-to-point 비교

건국대학교 의과대학 내과학교실

이 선 영

불과 올해 초까지만 해도 일본의 헬리코박터 제균치료의 적응증은 우리나라와 크게 다르지 않았으나, 2월부터 “헬리코박터 감염성 위염”이라는 광범위한 질환이 적응증에 추가되었다.¹ 2013년 현재 헬리코박터에 감염된 일본 국민은 약 5,000-6,000만명으로 추정되는데, 이들을 국가에서 제균치료하여 헬리코박터 감염과 연관된 질환을 예방하고, 감염원을 소멸시키고자 함이 주목적이다.² “헬리코박터 감염성 위염을 제균치료한다”는 발상은 기존의 적응증들이 제균치료를 해도 회복될 가능성이 적은 전암성 병변에 집중되어 있었다는 점에 착안하여 고안된 것으로서, 헬리코박터에 감염된 위를 가역적인 단계에서 조기에 구제하여, 궁극적으로 “위암이 없는 일본”을 후세들에게 물려주고자 하는 강한 의지가 담겨져 있다.^{3,4}

일본 헬리코박터 제균치료의 개정안

올해부터 일본 정부에서 제공하는 새로운 보험적용 내용은 그림 1과 같다.^{5,6} 기존의 적응이었던 (1) 소화성궤양, (2) 저위도 위 말트 림프종, (3) 조기위암의 내시경적 절제 후, (4) 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP)의 네가지 질환에 이어서 2013년부터는 내시경으로 진단된 (5) 헬리코박터 감염성 위염에서의 제균치료가 새로 추가되었다.^{6,7}

헬리코박터 감염성 위염을 진단하는데 있어서 이견을 줄이기 위해서 올해 일본소화기내시경학회에서는 일본헬리코박터학회 주관으로 “교토 내시경적 위염 분류안”을 발표하였다 (표 1). 이는시드니 분류체계상의 8가지 내시경적 위염 분류로는 위암화 정도를 예측하기가 어렵다는 점을 극복한 “위암 예방을 목적으로 한 위내시경 검사상의 위염 진단기준”으로 일본에서 각광받고 있다. 이 새로운 내시경적 위염 기준은 헬리코박터 감염성 위염이 장형과 미만형 위암의 위험성을 모두 높인다는 개념을 바탕으로, (1) 위축성 위염, (2) 화생성 위염, (3) 결절성 위염, (4) 비대성 위염의 네가지 소견만을 중점적으로 점수화하여 A M H N (총점)으로 내시경결과지에 기입하도록 되어 있다. 만약 환자가 성공적인 헬리코박터 제균치료를 시행한 상태라면 뒤에 E-1이라고 표시하고 1점을 차감한다. 또한, NBI, CBI, FICE, i-scan과 같은 특수내시경으로 장상

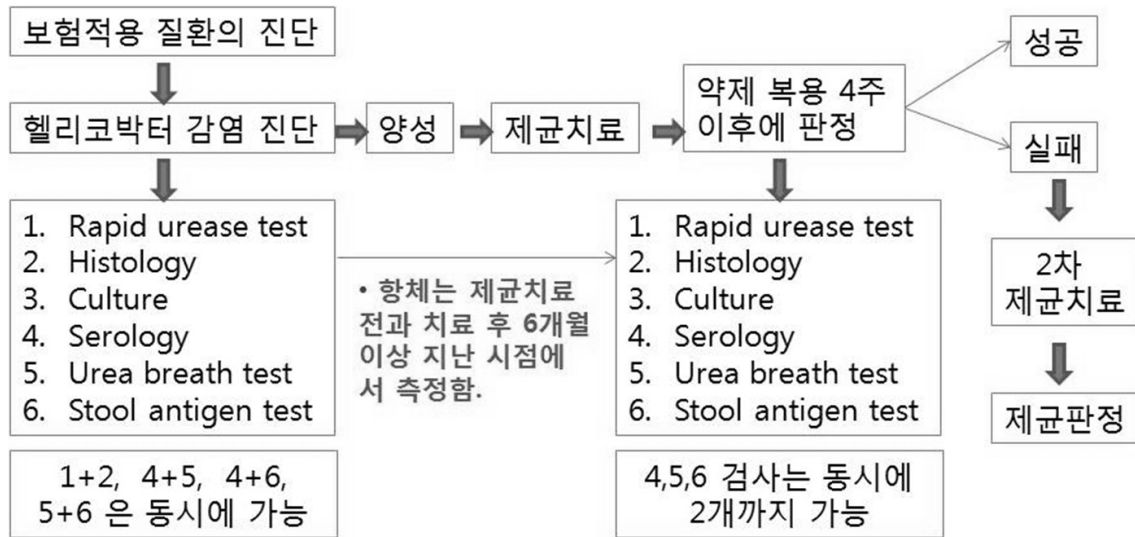


그림 1. 일본의 헬리코박터 검사 관련 보험적용 기준 (2013년 현재)^{5,6}. 헬리코박터 감염에 대한 진단과 제균치료는 2차 치료 후 판정까지만 보험 적용이 된다.

표 1. Kyoto 내시경적 위염 분류 (2013년 5월 일본소화기내시경학회 발표안)

A (0,1,2,3점)	M (0,2점)	H (0,1점)	N (0,2점)	A M H N (점)
위축성 위염*	화생성 위염	비대성 위염	결절성 위염	총점
0점: CAG가 없거나 closed type 1 1점: closed type 2, 3 2점: open type 1, 2 3점: open type 3	장상피화생 변화가 보이면 2점, Imaging enhanced endoscopy 사용시 (IM)으로 표시	두꺼워진 위 주름이보이면 1점	결절성 변화가 보이면 2점	제균치료 성공 후 비감염 상태라면 뒤에 E-1 표시 후 1점을 차감

*위저부에 보이는 혈관투시상은 정상 소견으로, 마르고 젊은 여성일수록 잘 보이므로 위축성 위염과 혼동하지 않도록 주의해야 함.

피화생 변화를 관찰했을 때는 괄호 속에 IM으로 표시하도록 되어 있다.

예를 들면, A3M2(IM2)H0N0E-1(4점)은 위축성 위염의 정도가 개방형 3형으로 가장 심해서3점 이고, 화생성 위염은 2점이며 (여기서 IM은 특수광을 사용했다는 의미), 비대성 위염과 결절성 위염은 없어서 5점이지만, 성공적인 제균치료 과거력이 있기에 위암 위험도점수는 총 4점이 된다. 이 경우에는 비록 제균치료를 받았지만, 점수가 4점으로 높아서, 매년 위내시경 검사로 추적 하며 선종(이형성증)이나 장형 위암이 발생하지 않는지 검사해야 한다. 또 다른 예로, A1M0H1N2(4점)은 위축성 위염이 폐쇄형 2-3형이고, 화생성 위염은 없으나, 비대성 위염과 결절성 위염이 있다는 것을 의미한다. 이 경우에도 역시 위암 위험도 점수는 총 4점으로 높지만, 장형 위암이 아닌 미만형 위암의 위험성이 높아진다.

제균치료 약제

1차 제균치료 약제로는 Amoxicillin 750 mg+Clarithromycin 200 mg (or 400mg)+proton pump inhibitor (PPI) 세가지 약제가 하루 두번씩 7일간 보험적용이 된다.^{8,9} 2차 제균치료로는 Amoxicillin 750 mg+Metronidazole 250 mg+PPI 세가지 약제가 하루 두번씩 7일간 보험적용이 된다. 1,2차 제균치료 성공율은 95% 이상이나, 실패시 3차 제균치료를 권한다. 하지만 3차 치료 부터는 보험이 안 되며, 정해진 지침이 없기에 3차 제균치료는 다음과 같이 다양하게 처방되고 있다.^{10,11}

1안: amoxicillin 500 mg tid/qid+ciprofloxacin 100 mg bid+PPI bid/tid/qid for 1-2 weeks

2안: metronidazole 250 mg bid+ciprofloxacin 100 mg bid+PPI bid/tid/qid for 1-2 weeks

3안: amoxicillin 500 mg qid+PPI qid (+ ecarbet natrium 1g qid) for 2-4 weeks

제균치료 후 주의사항

제균치료 후에는 판정검사가 위음성이었을 가능성이 있다는 것, 재감염이 될 수 있다는 것, 위식도역류증이 발생할 수 있다는 것과 아무리 제균치료를 했어도 미감염자에 비해서는 여전히 위암 발생율이 높다는 것을 숙지해야 한다.¹² 제균치료 성공 후의 위암 발생율은 환자마다 다른데, 고령일수록, 위축성 위염이나 장상피화생이 심할수록 상승하는 것으로 알려진다.¹³ 현감염자는 미감염자에 비해서 위암의 위험율이 150배 높고, 성공적인 제균 후에도 1/3의 환자에서는 여전히 위암의 위험성이 높으므로, 기감염자는 50배 높을 것으로 추정된다. 질환별 제균치료 후의 위암 발생율은 위암의 내시경적 절제술 후 10.1%, 위궤양 2.4%, 위말트림프종 2.2%, 만성위염 1.6%, 십이지장궤양 0.3%로 알려진다.¹⁴

우리나라 헬리코박터 파일로리 감염의 임상진료지침 권고안¹⁵과의 비교

1. 헬리코박터 파일로리에 감염된 소화성 궤양 환자에서 제균 치료가 필요하다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 2000년도부터 제균치료 적응증으로 명시되어 있음.¹

2. 변연부 B 세포 림프종(MALT type)에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요하다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 2009년도부터 제균치료 적응증으로 명시되어 있음.¹

3. 헬리코박터 파일로리에 감염되어 있는 조기 위암 환자에서는 내시경 절제술 후 제균치료가 필요하다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 2009년도부터 제균치료 적응증으로 명시되어 있음.¹

4. 위축성 위염/장상피화생 환자의 일부에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 위암 예방에 도움이 된다. (근거수준 및 권고등급: Grade 2C, 근거수준 낮음, 권고등급 낮음)

일본 지침: 일본인에서 제균치료가 위암을 예방한다는 코호트 연구 5편과 무작위 비교 연구 1편 이외에도 제균치료를 시 위암 예방 효과가 위암화 과정 초기부터 발생한다는 보고가 있음.¹⁴ 30세 이전에 제균치료를 시 남녀 모두에서 위암예방효과는 100%에 가까우나, 70세가 넘으면 남자는 41% 여자는 71%로 감소하므로 빨리 제균치료를 할수록 위암화 예방효과는 우수하다고 보고됨.¹⁶ 위축성 위염의 정도에 따른 제균치료 후 위암 발생을 감소에 대한 연구 결과도 있어 위축성 위염, 장상피화생 변화가 있어도 가능한 조기에 제균치료를 권장하고 있음.¹⁷

5. 위암의 가족력이 있는 경우 헬리코박터 파일로리에 감염된가족에서 제균 치료가 위암 예방에 도움이 될 수 있다. (근거수준 및 권고등급: Grade 2B, 근거수준 중간, 권고등급 낮음)

일본 지침: 가족에 대한 연구 근거는 없으며, 2009년 지난 개정판에서도 가족력은 제외되었으나, 이번 2013년 개정판에서는 모자간의 감염을 막기 위해서라도 예방적 제균치료를 권함.¹

6. 소화불량증에서는 헬리코박터 파일로리 검사 후 제균 치료보다 내시경 검사를 권장한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1C, 근거수준 낮음, 권고등급 높음)

일본 지침: 2013년 개정판에 추가된 헬리코박터 감염성 위염은 내시경적 진단이며, 제균치료 전에 내시경 검사를 권하고 있음. 일본인에서의 소화불량증은 서양인과 같은 기능성 질환이 아니라 헬리코박터 감염으로 인한 기질적 질환이므로, 내시경적 위염(CAG, MG, NG, HG) 여부를 판단하여 위암화 위성도를 측정하는 것이 중요하다고 알려짐.⁷

7. 기능성 소화불량증 환자의 일부에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 장기적 증상 개선에 도움이 된다. (근거수준 및 권고등급: Grade 2A, 근거수준 높음, 권고등급 낮음)

일본 지침: 소화불량증 호소시에는 내시경 검사로 헬리코박터 감염성 여부를 판단한 뒤, 제균치료를 시행할 것을 권하고 있음.¹⁷ (위 6번 참조)

8. 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위식도역류질환의 발생 및 임상 경과에 영향을 미치지 않는다. (근거수준 및 권고등급: Grade 2B, 근거수준 중간, 권고등급 낮음)

일본 지침: 제균치료 후의 위식도역류증은 20-30%의 환자에서 발생하며, 위험인자는 식도 열공, 비만, 음주, 흡연자 등으로 알려짐. 대부분이 일과성 위식도역류증으로서 약 70%가 GERD LA-A에 불과하므로, 무증상시에는 별도의 치료 없이 경과관찰함.^{12,13}

9. 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서 장기간 저용량 아스피린을 투여하는 경우 소화성 궤양 재발 방지를 위하여 헬리코박터 파일로리 제균 치료가 필요하다. (근거수준 및 권고 등급: Grade 2C, 근거수준 낮음, 권고등급 낮음)

일본 지침: 제균치료 후 항혈소판제 등의 약제 복용으로 인한 상부위장관 출혈율은 현저히 감소되므로 권장함.¹⁸

10. 장기간 비스테로이드소염제를 투여하는 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료만으로는 소화성 궤양 발생의 위험을 감소시키지 못한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 장기간 약물 투여 환자에서는 제균치료 뿐만 아니라 PPI 장기 복용이 상부위장관 출혈을 감소에 영향을 미치므로, 제균치료 후 PPI 병용을 권함.¹⁸

11. 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 권장한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 2009년도부터 제균치료 적응증으로 명시되어 있음.¹

12. 헬리코박터 파일로리 진단의 비침습적 검사방법으로 요소호기검사, 대변항원검사와 혈청검사 등이 있으며, 요소호기검사와 대변항원검사의 경우 검사 직전 2주간 항생제 혹은 양성자 펌프 억제제를 중단하여야 한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음)

일본 지침: 비침습적 검사로는 약제 복용과 무관한 혈청 항체 검사가 가장 권장됨.⁵ 요소호기 검사 전에는 위산 억제제를 최소한 일주일 이상 중단할 것을 권하지만, 대변항원검사는 coccoid form까지 검출하는 등 양성율이 높으며, PPI나 anti-urease 작용이 있는 약제 복용 중에도 양성율이 높은 것으로 알려짐.⁵

13. 헬리코박터 파일로리 진단의 침습적 검사방법으로 급속요소분해효소검사 또는 조직검사를 추천한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음)

일본 지침: 침습적 검사로는 (1) 급속요소분해효소검사 (CLOtest), (2) Giemsa, Warthin-Starry, Genta stain 등의 특수면역염색을 병행한 조직검사, (3) 48시간 동안 냉장보관한 뒤에 분리해서 배양하는 배양 검사가 보험으로 처리됨.⁵ 첫 진단시에만 급속요소분해효소검사와 조직검사가 동시에 보험 적용됨.⁶

14. 헬리코박터 파일로리 진단의 침습적 검사를 위해서는 전정부 및 체부에서 각각 조직을 채취하는 것이 바람직하나, 한 곳에서만 시행하는 경우 위축성 위염 및 장상피화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하는 것을 권장한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음)

일본 지침: 아무리 육안적으로 위축성 위염 및 장상피화생이 없는 부위를 잘 선정해도 침습적 검사는 위음성율이 높기 때문에, 첫 진단시에는 급속요소분해효소검사와 조직검사가 동시에 시행하되, 각기 다른 위치에서 시행할 것을 권함.⁵

15. 제균 확인 검사는 제균 치료 종료 4주(양성자 펌프 억제제는 2주) 경과 후에 시행한다. 비침습적 검사로는 요소호기검사 또는 대변항원검사를 추천하고, 침습적 검사로는 전정부와 체부에서 조직검사 혹은 급속요소분해효소검사를 추천한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1B, 근거수준 중간, 권고등급 높음)

일본 지침: 제균치료 후에도 다음 세가지 침습적 검사(급속요소분해효소검사, 조직검사, 배양검사) 중 한가지는 보험 적용이 되지만 부정확하므로, 가능한 다음 세가지 비

침습적 검사(혈청항체검사, 요소호기검사, 대변항원검사) 중 두가지를 동시에 측정할 것을 권함.⁵ 이 모든 검사 중에서 가장 정확한 것은 혈청항체검사로서 6개월 후에 항체가 치료 전의 50% 미만으로 감소하면 성공적인 치료로 간주함.⁹

16. 일차 제균 치료는 삼제요법으로서 양성자 펌프 억제제 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg을 하루 2회 7일에서 14일간 투여한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 1차 제균치료 약제로는 Amoxicillin 750 mg+Clarithromycin 200 mg (or 400mg)+PPI 세가지 약제를 하루 두번씩 7일간 복용함.^{8,9}

17. Clarithromycin 내성이 의심되는 경우 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법인 양성자 펌프 억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg 하루 4회, tetracycline 500 mg 하루 4회로 7일에서 14일간 투여한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 최근 Clarithromycin에 대한 내성율이 급격하게 증가하면서 1차 제균치료 약제의 제균율이 70%까지 감소함.¹⁹ 하지만 내성이 의심된다고 해서 바로 metronidazole을 포함한 4제 요법을 권하는 문구나 보험적용기준은 없음.^{7,9}

18. 일차 제균 치료로서 삼제요법에 실패한 경우 이차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 시행한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1A, 근거수준 높음, 권고등급 높음)

일본 지침: 2차 제균치료로는 Amoxicillin 750 mg+Metronidazole 250 mg+PPI 세가지 약제가 하루두번씩 7일간 보험적용이 됨.^{7,8} Bismuth가 추가된 4제요법은 2차 제균 치료로 권장되지 않으며, 현 약제로 2차 제균치료 성공율은 90%임.²⁰

19. 일차 제균 치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법에 실패한 경우의 이차 제균 치료는 일차 치료에 사용하지 않은 항생제 2개 이상을 포함하여 구성한다. (근거수준 및 권고등급: Grade 1C, 근거수준 낮음, 권고등급 높음)

일본 지침: 1차 제균치료로서 bismuth를 기본으로 한 사제요법은 권장되지 않으므로, 해당 사항 없음. (17번 답안 참조) 종합할 때, 현 약제로서 1-2차 제균치료 성공률은 95% 이상이며, 실패시 3차 제균치료를 권함.^{10,11} 하지만 3차 제균치료부터는 보험적용이 안 되며, 정해진 지침이 없기에 3차 제균치료는 헬리코박터 제균치료 클리닉에서조차 비교적 다양하게 처방되고 있음.⁹

글을 맺으며

2013년 일본 헬리코박터 제균치료 개정안은 치료 뿐만 아니라, 진단적인 측면에서도 많은 발전을 가져온 것으로 평가받고 있다. 첫째, 위내시경 검사시 내시경적 위염 점수 기록을 의무화하여, 위암과 연관된 위축성 위염, 화생성 위염, 결절성 위염, 비대성 위염의 중요성을 상기시켰다. 둘째, 아무리 제균치료에 성공해도 기감염자는 비감염자보다는 위암의 위험율이 높으므로

주기적인 위내시경 추적 검사가 필요하다는 사실을 강조하였다. 셋째, 제균치료 판정은 비침습적 검사로 하고, 제균치료 후에는 위암 검진책으로 통용되는 펩시노겐 검사를 중단할 것을 권하고 있다. 위 세가지는 제균치료 적응증의 확대와 더불어 위암의 조기발견과 조기치료에 기여하여 위암의 발생률과 사망률 감소에 크게 이바지할 것으로 기대되고 있다.

이번 개정안은 헬리코박터에 감염된 모든 일본 국민을 치료하여 조기에 감염원과 헬리코박터 연관성 질환을 소멸시키고자 함이 주목적이다. 특히 모자감염을 줄이기 위해서 임신과 출산 전의 여성을 시작으로 육아에 관여할 모든 사람들을 제균치료하자는 의도로서, 추후 학교나 직장 건강검진시 헬리코박터 항원에 대한 대변검사의 의무화 및 임신부나 헌혈자에서의 헬리코박터 항체에 대한 혈청검사 의무화를 단계적으로 추진할 계획이라고 하니, 현감염자인 일본인을 보기 힘들게 될 날도 얼마 남지 않은 것 같다.

참고문헌 (영문제목이 없는 것은 원어로 표기함)

1. 厚生労働省医. 「へリコバクタ」["Eピロリ感染の診断治療に關する取扱いについて"]の一部改正について. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuohoken/iryuuohoken15/index.html (available from February, 2013).
2. 下山克, 菅野健太郎 除菌治療の対 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):13-15.
3. 榎道. 胃炎に對する適応拡大の意義と目的. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):8-12.
4. 上村直実 除菌適用拡大—適用拡大までの経緯. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):4-7.
5. 井本一郎, 高橋信一. *H. pylori*感染の診断. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):23-30.
6. 水野滋章. *Helicobacter pylori*感染症の診断治療. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14:63-67.
7. 鎌田智有, 春間賢. 慢性胃炎の診断 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):16-22.
8. 古田隆久, 村上和成. *H. pylori*の除菌方法. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):31-38.
9. 加藤元嗣, 小野尚 間部克裕, 等. ピロリ菌専来岡. 日本へリコバクタ"[学会誌 2010;11:70-73.
10. 赤松泰次, 加藤元嗣, 古田隆久, 村上和成. *Helicobacter pylori*の三次除菌. 日本へリコバクタ"[学会 2013;15:22-29.
11. 古田隆久, 杉本光繁, 山出美穂. 等. 本邦におけるピロリ菌三次除菌療法の現況と課題. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14:95-100.
12. 中島滋美, 加藤元嗣. へリコバクタ["Eピロリ感染慢性胃炎の除菌後のフォロー"][アップ. 日本へリコバクタ"[学会 2013;14(Suppl 1):39-45.
13. 兒玉雅明, 村上和成, 沖本忠義, 等. 除菌後の組織学棒壟の長期の変. 日本へリコバクタ"[学会 2013;15:30-37.
14. Kato M, Asaka M. Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:828-837.

15. 김상균, 정혜경, 이항락, 등. 한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2013. 대한소화기학회지 2013; in press.
16. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. Int J Cancer 2013;132:1272-1276.
17. 渡二郎 三輪洋人. *Helicobacter pylori*除菌は本当胃癌を予防できるのか? 兵庫医科大学医学雑誌 2013;37:17-21.
18. 宮本真, 春間賢. 閉ざされた医圏 12年間の追跡調査でわかったピロリ菌除菌療法およびPPI啓蒙の意義. 日本ヘリコバクタ"[学会 2013;14:27-32.
19. 小林寅哲, 東健, 池田文昭, 等. わが国 岡山 胃薬剤 *Helicobacter pylori* の現状 2010~2011年度 耐性菌サ"[ベイランスの集計報告. 日本ヘリコバクタ"[学会誌 2013;14:102-106.
20. 徳 알 莊, 鎌田智有, 眞部紀明, 等. *Helicobacter pylori*感染率と除菌率の経緯変. 日本ヘリコバクタ"[学会 2013;14:79-84.