

## 헬리코박터 제균치료 시 양성자펌프억제제 식전 투여가 더 좋을까?

김태호

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 소화기내과

### Is It Better to Take a Proton Pump Inhibitor before a Meal for *Helicobacter pylori* Eradication?

Tae Ho Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

**Article:** Is it more effective to prescribe a proton pump inhibitor separately before a meal for the eradication of *Helicobacter pylori*? (Korean J *Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:110-114)

2013년에 개정되어 사용되고 있는 대한소화기학회의 지침에 따르면, *Helicobacter pylori*의 제균 치료는 소화성 궤양의 치료 및 재발방지, 위 점막연관 림프조직 림프종의 1차 치료, 조기 위암의 내시경 치료 후 재발률 감소를 위해 추천되고 있다.<sup>1</sup> 또한 최근 개정된 건강보험심사평가원 고시에 따라 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)에도 보험 적용을 받아 치료가 가능하게 되었다. 현재는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), amoxicillin, clarithromycin의 세 가지 약제를 7~14일 투여하는 표준3제요법이 일차 치료로 추천되고 있으며, 1차 치료에 실패한 경우 PPI, metronidazole, tetracycline, bismuth를 포함한 4제요법을 7~14일 투여하는 것이 이차치료로 추천되고 있다. 그러나 현재 표준3제요법의 제균 성공률은 80% 이하로 감소되어 제균 약제 지침에 대한 재검토가 필요한 시점이다.<sup>2</sup>

제균 성공률에는 여러 가지 인자가 복합적으로 영향을 주며, 항생제 내성과 약제복용의 순응도가 가장 대표적인 인자로 알려져 있다.<sup>3</sup> 그 외에도 CYP2C19 유전자 다형성(polymorphism)에 따른 위산 억제 정도의 차이 등의 개인적인 특성과 헬리코박터 균 자체의 특성의 차이에 따른 요인이 있을 수 있다.

제균 치료 시 PPI의 복용시점에 대한 Lee 등<sup>4</sup>의 연구는 이런 의미에서 다음과 같은 두 가지 측면에서 생각해 볼 필요가 있다. 첫째로 제균 치료에 있어서 PPI의 역할에 대한 고려이다. PPI의 가장 중요한 역할은 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase를 차단하여 위 내 pH를 높여서 헬리코박터 균에 대한 항생제의 효과를 최대한으로 증강시키는 것이다. Ampicillin에 대한 최소억제농도(minimum inhibition concentration, MIC<sub>90</sub>)는 pH 5.7~6.0, pH 7.4에서 각각 2 μg/mL와 0.25 μg/mL이고 clarithromycin의 원형인 erythromycin의 경우 각각 4 μg/mL 이상과 0.25 μg/mL로 위 내 pH가 높아 산성도가 낮은 경우에 제균 효과가 더 뛰어남을 알 수 있다.<sup>5</sup> 이는 헬리코박터 균이 산성에서도 생존할 수 있는 능력을 갖추었지만 중성 환경에서 증식을 활발하게 하고 이 경우에 세포벽 구성에 작용하는 항생제가 효과적으로 작용할 수 있기 때문이다. 그러나 핵산 합성을 저해하는 기전으로 작용하는 metronidazole의 경우에는 MIC<sub>90</sub>이 pH 5.7~6.0, pH 7.4에서 4 μg/mL로 동일한 결과를 나타내어 상대적으로 위 내 산도에 영향을 적게 받는다. 그러므로 얼마나 강력하게 위산 억제를 시키는가 하는 것이 제균율에 막대한 영향을 미치는 요인이 된다. 이러한 강력한 위산 억제는 항생제의 살균효과를 높여줄 뿐 아니라 복용한 항생제의 위 내 농도를 높이는 역할을 하며 위 내로 분비되는 헬리코박터 특이 immunoglobulin A의 분해를 감소시켜 헬리코박터를 억제하는 역할을 한다. 이 외에도 PPI는 MIC<sub>50</sub>이 12.5~50 μg/mL로 약하긴 하지만 직접적인 항균효과가 있다. 이는 anti-urease 작용과 anti-ATPase 작용으로 헬리코박터 균에 직접적인 효과를 갖는 것

Received: April 18, 2018 Revised: April 23, 2018 Accepted: April 24, 2018

Corresponding author: Tae Ho Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14647, Korea

Tel: +82-32-340-7017, Fax: +82-32-340-7227, E-mail: kimtaeho@catholic.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5176>

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

로 설명되고 있다. 그러므로 이론적으로 보면 PPI가 가장 뛰어난 효과를 보이는 식전에 복용하는 것이 식후 복용에 비해 제균 치료에 더 효과적일 것으로 생각할 수 있다. 그러나 Lee 등의 연구에서는 PPI 식전 복용군과 식후 복용군에서 각각 72.5%와 75%의 제균율로 두 군 간의 차이를 보이지 않은 것은 PPI 복용법과 상관없이 다른 요인으로 위 내 pH가 충분히 높게 유지되었을 가능성과 산도와 관계없이 위 내 항생제가 충분히 제균이 가능할 정도의 농도로 유지되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 저자들이 추정하는 바와 같이 식사 직후에도 위 내 환경이 약제가 효과적으로 작용할 수 있는 pH 5.0 이상으로 유지될 수 있을 것으로 추정해 볼 수는 있으나, 이는 추후 위 내 산도 측정 자료가 포함된 연구가 추가되어야 좀 더 명확하게 알 수 있을 것으로 생각한다. 둘째로 약제 순응도에 대한 고려이다. Pan 등<sup>6</sup>은 체질량 지수(body mass index), 위 병변의 기왕력, 음주, 흡연 등과 함께 약제를 얼마나 잘 복용하였는가가 헬리코박터 제균 치료의 성공률에 영향을 주는 인자가 될 수 있다고 보고하고 있다. 보고자마다 다르지만 보통 제균 약제 치료의 중도 탈락률은 3~10% 가량이며 약물 순응도가 좋을수록, 약제 복용기간이 길수록 제균 치료의 효과는 향상된다고 알려져 있다.<sup>7</sup> 본 연구의 저자들도 제균 요법 시 PPI를 다른 약제와 동시에 복용하는 경우가 PPI를 식전에 복용하는 분리 복용의 경우에 비해 복잡하지 않아 복약 순응도가 높아질 수 있을 것으로 추정하고 있으나 본 연구가 후향적 연구라는 제한점을 가지고 있고 각 군당 80명이라는 다소 적은 연구 대상자의 수는 직접적으로 순응도를 평가하기에는 부족한 점이 있다고 생각된다. 그러나 일반적으로 역류성 식도염 등으로 PPI를 처방받은 환자들 중 50% 가량만이 정해진 복용법을 따라 아침 식전에 복용하고 있었으며 30% 가량의 환자는 아침 식사와 같이, 그리고 20% 가량에서는 그 외의 시간에 복용하는 등 약제 복용 규칙을 따르지 않는 경우가 많다고 보고되고 있는 현실을 볼 때, 실제 제균 치료 약제를 처방받은 환자들 중 50% 가량의 환자는 PPI를 따로 복용하지 않고 다른 약제와 같이 식전 또는 식후에 복용하였을 개연성이 크고 이러한 상황이 제균과 관련된 약제의 효과에 영향을 미쳤을 것으로 생각해 볼 수 있다.<sup>8</sup> 또한 이러한 부적절한 시점에 PPI를 복용하는 것은 소화기내과 전문의에게서 처방받은 경우에 비해 타과 전문의 또는 일반의에게서 처방받은 경우에 더 두드러지는 경향을 보였다.<sup>9</sup> 그러므로 환자의 순응도를 높이는 방법은 복잡하지 않고 간편하게 복용할 수 있게 해주는 것도 중요하지만 환자에게 정확한 복용법을 알려주고 그 중요성을 강조하는 것 또한 매우 중요하다고 생각한다.

최근에는 새로 개발된 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있고,<sup>10</sup> 이제 국내에서도 다양한 종류의 제품

이 사용 가능해짐에 따라 복용시점이 PPI에 비해 비교적 자유로운 P-CAB을 이용하면 분리복용에 따르는 순응도의 문제점을 다소 해소해 줄 수 있을 것으로 생각된다. 또한 P-CAB이 PPI에 비해 우월한 제균력을 보이기 때문에 향후 연구 결과에 따라 제균 치료에 P-CAB이 우선적으로 사용될 수 있을 것이다. 또한 항생제의 측면에서도 현재 감소되고 있는 헬리코박터 제균율을 고려해 볼 때 일차요법으로 추천되는 약제의 변경 가능성이 높다. 향후 제균 치료 약제와 관련된 연구가 추가적으로 이루어지면 현재보다 복용의 편의성을 높이면서 제균율을 향상시킬 수 있는 방법이 개발될 것으로 기대된다.

저자들이 결론지은 바대로 여러 가지 요인으로 헬리코박터 제균율은 두 군 간에 차이가 없었으나 순응도의 평가가 없었던 점, 연구대상자 수가 적었다는 점, 약물 부작용이 다른 연구와 비교하여 낮았다는 점은 본 연구의 아쉬운 점이라 할 수 있겠다. 그러나 본 연구는 환자 경험 평가 등의 의료 수요자 측면에서의 의료가 강조되는 현 시점에서 환자의 시각에서 복용의 편의성을 향상시켜 약제 순응도를 높일 수 있는 방법에 대한 연구로 매우 의의가 있다고 하겠다.

## REFERENCES

1. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
2. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:106-114.
3. Li H, Liang X, Chen Q, Zhang W, Lu H. Inappropriate treatment in *Helicobacter pylori* eradication failure: a retrospective study. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:130-133.
4. Lee GW, Kim JH, Moon W, et al. Is it more effective to prescribe a proton pump inhibitor separately before a meal for the eradication of *Helicobacter pylori*? *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:110-114.
5. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:888-889.
6. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65:9-18.
7. Rakici H, Akdoğan RA, Bedir R, Copur A, Yilmaz A. Comparison of standard triple therapy, sequential therapy and moxifloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: patients' compliance and bacterial eradication rates. *J Dig Dis* 2014;15:508-513.
8. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, et al. Treatment patterns and

- symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1869-1878.
9. Sheikh I, Waghray A, Waghray N, Dong C, Wolfe MM. Consumer use of over-the-counter proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:789-794.
  10. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439-1446.