



2021-05

발송일: 2021년 7월 5일

한국인 헬리코박터 파일로리 감염 치료 근거 기반 임상진료지침 개정안 2020

일차 제균 치료 - 비스무스 4제 요법

Bismuth 4제요법(양성자펌프억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg과 tetracycline 500 mg 하루 4회 10일에서 14일간)은 14일 표준 3제요법, 10일 동시 치료 및 순차 치료와 유사한 1차 치료 제균율을 보이거나 약물 부작용이 높고 구제 요법으로 사용할 가능성이 있어 다른 제균 치료를 사용할 수 없는 경우에 1차 치료로 사용할 것을 권고한다.

(권고 강도: 강함, 근거 수준: 중간)

해설 - Key evidences and messages

1. 비스무스 4제 요법의 제균율

1차 제균 치료로 비스무스 포함 4제 요법 치료를 포함한 9개의 무작위 연구에서 (randomized controlled trial, RCT) 제균율은(pooled eradication rates)은 9개의 RCT 연구에서 intention-to-treat (ITT) 분석 84.5%, per-protocol (PP) 분석 90.6% 였습니다.¹

2. 비스무스 4제 요법과 제균 치료의 비교

*H. pylori*의 치료에서 clarithromycin 내성은 *H. pylori* 제균 성공 여부에 가장 중요한 요인으로 알려져 있습니다. 여러 가이드라인들에 따르면, clarithromycin 내성률이 높은 지역(15% 이상)에서는 1차 치료로 bismuth를 기본으로 한 4제 요법 또는 bismuth를 포함하지 않은 4제요법을 사용할 것을 권고하고 있습니다.^{2, 3}

1차 치료로서 비스무스 4제 요법은 14일 표준 3제 요법을 비교한 3개의 RCT의 메타 분석에서 순차 치료를 비교한 메타 분석에서 통계적으로 우월한 제균율을 보여주지 못하였

습니다. (ITT 분석: risk ratio, RR 1.27, PP분석 RR, 1.37). 또한 10일 순차 치료 (ITT 분석: RR 0.96, PP분석 RR, 0.99). 및 10일 동시 치료 (ITT 분석: RR 1.01, PP분석 RR, 1.01)에 대하여도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았습니다.

이번 메타분석에 포함된 논문들에서 비스무스 포함 4제 요법과 관련된 RCT에서 치료기간(10일, 14일)에 차이가 있었고, 논문간 이질성도 중간 정도 보였고, 결과 해석에 있어 분석에 이용된 연구의 수가 적다는 제한점은 감안해야 할 것입니다.

부작용 측면에서는 연구들 사이에 이질성이 상당히 있으나, 비스무스 4제 치료의 부작용이 다른 제균 치료들에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났습니다(RR, 1.72). 비스무스를 기본으로 한 4제요법은 페니실린 알레르기가 있는 환자들이나 중복 내성이 있는 *H. pylori*에 감염된 환자들에서도 효과적으로 사용할 수 있는 제균 치료법이기 때문에, 임상 의들에게 유용한 치료 방법 중 하나일 수 있습니다. 하지만, 실제 임상에서 bismuth를 기본으로 한 4제요법을 1차 치료법으로 사용하기에는 bismuth를 기본으로 한 4제요법의 높은 부작용과 1차 치료에 실패하였을 때 사용할 수 있는 구제 요법이 적다는 현실에 직면하게 됩니다. 따라서, bismuth를 기본으로 한 4제요법은 다른 1차 치료법들을 사용할 수 없는 경우에 일차 치료로 사용할 것을 권고하며, 향후 1차 bismuth를 기본으로 한 4제요법의 효과를 확인하기 위한 잘 디자인된 추가적인 연구가 필요하겠습니다.

Clarithromycin 내성 검사에 기반한 표준 3제요법 (맞춤 치료)

7일 동안의 표준3제요법을 1차 제균 요법으로 사용하고자 할 때에는 중합효소연쇄반응 또는 염기서열법을 이용한 clarithromycin 내성 검사를 권고한다.

(권고 강도: 강함, 근거 수준: 낮음)

*H. pylori*의 항생제 내성은 제균율에 직접적인 영향을 주는데, 그 중에서도 clarithromycin 내성이 *H. pylori* 제균 성공 여부에 가장 중요한 요인으로 알려져 있습니다. 우리나라의 경우, 지난 10년 동안 *H. pylori*의 clarithromycin 내성률은 점차적으로 증가해왔으며, 최근 논문들에서도 국내의 clarithromycin 내성률은 17.8~31.0%로 보고하고 있습니다.⁴

우리나라의 경험적 *H. pylori* 감염 표준3제요법의 제균율은 점차 감소하여 약 70% 정도

입니다.⁵ Maastricht V 가이드라인에서는 clarithromycin의 내성이 15%를 초과하는 지역에서는 경험적 표준3제 요법을 1차 치료로 사용하지 않을 것을 강력히 권고하고 있으며, 우리나라에서 표준3제요법의 낮은 제균율과 clarithromycin에 대한 높은 내성률을 고려하면, *H. pylori* 감염의 치료에 대한 새로운 전략이 필요한 시점입니다.²

*H. pylori*를 배양하고 항생제 감수성 검사 결과를 토대로 항생제를 선택하는 것이 가장 이상적인 방법이지만, *H. pylori*는 배양 기간이 오래 걸리고, 배양 환경이 까다롭기 때문에 배양이 쉽지 않아 임상에 적용하기가 어려워, 현재는 임상에서는 clarithromycin의 내성과 관련이 있다고 알려진 23S 리보솜 RNA의 점돌연변이를 찾아내는 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 염기 서열법을 이용하여 내성을 확인하고 있습니다.

국내 1,232명을 대상으로 시행된 환자-대조군 연구에서 PCR법을 이용하여 clarithromycin의 내성(점돌연변이 보유군)을 가지고 있는 환자군은 PPI+amoxicillin+metronidazole (PAM)로 7일 동안 치료하고, 내성이 없는 환자군은 표준 3제요법 7일 동안 치료하는 맞춤 치료를 시행하였고, 대조군은 7일 동안의 경험적 표준 3제요법을 시행하여 *H. pylori* 제균율을 비교하였습니다. 맞춤 치료 환자군의 제균율은 ITT 분석에서 80.7%로 경험적 치료를 시행한 대조군의 표준 3제 요법(69.5%) 또는 PAM (71.1%)의 제균율보다 높았습니다.⁶ 최근에 발표된 두 개의 환자-대조군 국내 연구 결과를 살펴보면, bismuth 4제요법과 7일 동안의 맞춤 치료(표준 3제 요법 및 PAM)의 PP 분석 제균율이 각각 91.8%와 94.3%로, 7일 동안의 경험적 표준3제요법 대조군의 72.1%와 76.5%보다 높았으며, 맞춤 치료비용은 14일 동안의 경험적 표준3제요법의 비용과 거의 동등하게 보고되었습니다.^{7, 8} (Table1) 그러나 최근 국내 연구에서는 clarithromycin 내성이 있는 환자에서 7일 동안의 PAM 치료의 제균율이 만족스럽지 않다는 연구도 있어 metronidazole의 용량 및 치료기간에 대하여는 추가적인 연구가 필요합니다. 결론적으로, 7일 동안의 제균 요법을 고려할 때는 clarithromycin 내성 검사를 시행하고, 내성이 없는 환자에게 표준3제요법을 권고하며, 내성이 있을 경우 PAM 이나 bismuth 4제 요법을 시도해볼 수 있습니다.

Table1. Helicobacter eradication success rate (%)

	Tailored group		Control group
	clarithromycin resistance (+)	clarithromycin resistance (-)	내성 검사 없음
Lee et al 2013	PAM 71.1%(219/308)	PAC 80.7 %(176/218)	PAC 69.5%(214/308)
Cho et al 2019	BQT 93.5% (29/31)	PAC 94.5% (86/91)	PAC 76.5% (186/243)
Gweon et al 2018	PAM 73.9% (17/23) BQT 84.7% (50/59)	PAC 98.4% (124/126)	PAC 72.1% (230/319)

PAM : proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin, metronidazole.

PAC : proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin, clarithromycin

BQT, bismuth quadruple therapy

1. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Korea 2020. Gut Liver 2021;15:168-195.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239.
4. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based Helicobacter pylori eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance. Helicobacter 2019;24:e12561.
5. Kim BJ, Kim HS, Song HJ, et al. Online Registry for Nationwide Database of Current Trend of Helicobacter pylori Eradication in Korea: Interim Analysis. J Korean Med Sci 2016;31:1246-53.
6. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of Helicobacter pylori according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. J Infect Dis 2013;208:1123-30.
7. Cho JH, Jeon SR, Kim HG, et al. Cost-effectiveness of a tailored Helicobacter pylori eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:700-706.
8. Gweon TG, Kim JS, Kim BW. An Economic Modeling Study of Helicobacter pylori Eradication: Comparison of Dual Priming Oligonucleotide-Based Multiplex Polymerase Chain Reaction and Empirical Treatment. Gut Liver 2018;12:648-654.

(연세의대 소화기내과 임현철)