임상의를 위한 소개서

헬리코박터 제균치료의 실제

Current Practice on the Eradication of *Helicobacter pylori*

대한상부위장관 · 헬리코박터학회 교육윤리위원회

헬리코박터 제균치료의 실제

– Current practice on the eradication of *Helicobacter pylori* –

저희 학회에서는 진료현장에서 치료에 전념하시는 선생님들께 도움을 드리고자 이 자료를 발간하게 되었습니다. 기존의 가이드라인을 중심으로 우리나라의 현재 실정을 감안하여 진료실에서 환자의 진단과 치료에 참고자료로 활용할 수 있는 요약된 내용으로 구성되어 있습니다.

헬리코박터 제균치료에 대해서는 많은 연구가 진행중이며 저희 학회에서도 새로운 가이드라인을 준비하고 있어 추후 내용의 수정이나 첨삭이 있을 것으로 전망됩니다.

아무쪼록 일선 진료현장에서 본 자료가 진료에 도움이 되고 우리나라 헬리코박터 제균치료가 자리매김하는데 일조를 하였으면 하는 바람입니다.

편집위원 – 대한상부위장관 헬리코박터학회 교육윤리위원회

이완식	화순전남대병원	jadelook@hanmail.net
문정섭	인제대 서울백병원	moonjs2@unitel.co.kr
정현수	서울대학교병원	h.chung@snu.ac.kr
김수진	부산대 양산병원	pmcac@hanmail.net
이현직	계명대 동산병원	mdleehj@gmail.com
박재용	중앙대학교병원	jay0park@caumc.or.kr
김도훈	서울아산병원	dohoon.md@gmail.com

대한상부위장관 헬리코박터회회 교육윤리위원회 올림

CONTENTS

1. 배경과 개요 ····· 1

2. 헬리코박터 제균 요법 – 치료약제 및 기간 ····· 9

3. 검사법, 치료 모니터링 및 내성 ····· 19

4. 치료 부작용에 대한 대처 및 약물 순응도 향상 ····· 27

1.

배경과 개요

01 배경과 개요

1. 서론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염은 위에서 발생하는 여러가지 질병을 일으키는 주요 원인으로 알려져 있으며, 이에 대한 치료 및 예방을 위해 제균 치료가 시행되고 있다. 제균 치료 약제는 항생제와 위산분비억제제의 조합을 기본으로 구성되는데, 약제 내성이나 순응도에 따른 제균률 감소 등 실제 진료 현장에서 많은 어려움이 있다. 우리나라는 헬리코박터 파일로리 감염 호발국이며 항생제 내성이 높게 나타나고 있는데, 특히 주요 약제 중 하나인 클라리트로마이신에 대한 내성으로 1차 표준치료에 대한 재고가 필요한 실정이다. 이 외에도 환자의 순응도와 제균여부 판정, 약제 부작용 등 실제 임상 상황에서 다양하게 고려되어야 할 사항들이 많다. 따라서 본 책자는 실용적이면서 기초적이고 접근이 쉬운 내용을 중심으로 구성하여 실제 임상 진료에 도움을 주고자 하는 목적으로 제작되었다. 헬리코박터 제균 치료는 지역에 따라 차이가 있을 수 있고, 현재 많은 연구가 진행 중이므로 본고에서는 대한상부위장관 헬리코박터학회의 최신 지침을 기본으로 제균 치료의 실제적인 면을 다루기로 하며, 추후 새로운 가이드라인의 발표에 따라 계속 수정될 전망이다.

2. 제균치료의 적응증과 동향

1998년 대한상부위장관 · 헬리코박터학회의 전신인 대한 *Helicobacter pylori* 연구회에서 "한국인에서의 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료"라는 제목으로 진료 지침을 발표한 이래로, 그동안 헬리코박터 파일로리 및 여러 질환과의 관련성에 관한 연구결과가 축적되어 왔다.[1] 이를 반영해 2009년 대한 Helicobacter 및 상부위장관 연구학회가 주축이 되어 "헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 치료 가이드라인"을 발표하였고, 이후 헬리코박터 파일로리 감염률의 변화 및 위암과의 연관성 등을 바탕으로 *H. pylori* 감염의 진단 및 치료의 적응증, 치료 방법에 대한 통일된 진료지침 마련의 필요성이 대두되었다.[2] 이에 따라, 2013년 대한 상부위장관 헬리코박터 학회 주도로 개정된 진료지침이 발표되었다.[3] 이 진료지침에서는 2009년도 국내 진료지침을 포함한 총 6개의 국내외 진료지침들을 바탕으로 하여 수용개발 방법을 통해 국내 여건에 맞게 개정안을 제

시하였다.

현재도 새로운 연구결과와 전문가의 의견에 기초한 많은 진료지침에서 새로운 진단법과 치료법이 제시되고 있고, 일선에서 진료에 임하는 의사들이 갖춰야 할 지식의 양은 날이 갈수록 많아지고, 광범위해지고 있는 것이 현실이다. 따라서 실제 진료 현장에서 도움이 될 수 있도록, 간단히 참고할 수 있는 제균 치료에 관련된 지침 형식의 자료의 필요성이 대두되었다.

[제균치료의 적응증과 보험 기준]

2013년도 국내 진료지침에 따르면 **1)소화성 궤양, 2)위 점막연관림프조직림프종 및 3)내시경 절제술로 치료한 조기위암**이 제균 치료를 강력히 추천하는 세 가지 질환이며, 그 외 제균치료가 도움이 될 수 있는 경우에 대하여 아래와 같이 제시하고 있다 (표1). 적응증을 하나씩 살펴보면 질환마다 근거수준 및 권고등급에 차이가 있음을 알 수 있고, 우리나라에서는 이 중 일부 적응증에 한해서만 건강보험을 적용하고 있다. 2018년도부터 제균치료의 보험기준이 변경되어 그 폭이 더 넓어졌고, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 (ITP)이 새로이 보험 인정 항목에 포함되었다. ITP의 경우 *H. pylori* 제균치료 후 부분 혹은 완전 관해가 이루어진 경우가 많다는 것이 이미 잘 알려져 있고, ITP 임상 진료지침에서도 *H. pylori* 감염과 연관된 2차성 ITP에서는 *H. pylori* 양성으로 확인될 경우 제균치료를 시행토록 권장하고 있기도 하다.[4,5]

다만, 요양 급여 항목에 해당하지 않는 적응증 중에서도 근거수준과 권고 등급이 낮지 않은 항목들이 존재한다. 위암 환자의 약 10–15%에서 가족력이 있으며, 위암 환자의 직계 가족은 대조군에 비해 2–3배정도 위암 발생률이 높게 나타나고 *H. pylori* 감염이 동반될 경우 5–8배까지도 증가한다.[6–8] 이러한 사실에 기반하여 여러 나라에서 위암 환자의 직계 가족에서 제균치료를 권고하고 있다. 하지만 이러한 환자군을 대상으로 제균 치료 후 위암 발생이 감소하였다는 연구 결과는 부족하여 아직 근거수준은 높지 않다. 세계적으로 제균치료의 중요성이 강조됨에 따라 우리나라에서도 이러한 추세에 발맞추어 2018년부터 위선종의 내시경 절제술 후, 위암 가족력 (부모, 형제, 자매)이 있을 경우, 위축성 위염이 확인된 경우, 기타 진료상 제균치료가 필요하다 판단되며 환자가 이에 동의한 경우에 환자 전액 본인부담으로 제균치료를 시행할 수 있도록 건강 보험 기준을 대폭 확대하였다.

표 1-1. 제균치료 적응증 (2018.1.1 보험기준 반영)

적응증	근거수준 및 권고등급	국내 보험기준
***H. pylori*에 감염된 소화성 궤양 환자 (궤양 반흔 포함)**	**Grade 1A**	건강보험 급여 대상 (요양 급여 적용)
위 점막연관 림프조직 림프종 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)	**Grade 1A**	
***H. pylori*에 감염된 조기 위암 환자에서 내시경 절제술 후** (보험 기준에는 수술적 위 부분 절제술도 포함*)	**Grade 1A**	
만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자	**Grade 1A**	
위축성 위염/장상피 화생 환자의 일부에서 *H. pylori* 제균 치료가 위암 예방에 도움이 된다.	Grade 2C	건강보험 급여 대상 (환자 전액 본인부담)
위암의 가족력이 있는 경우 *H. pylori*에 감염된 가족에서 제균 치료가 위암 예방에 도움이 될 수 있다.	Grade 2B	
위선종의 내시경 절제술 후	–	
기타 진료상 제균치료가 필요하다 판단되며 환자가 이에 동의할 경우	–	

* *H. Pylori*에 감염된 조기 위암 환자에서 내시경 절제술 후 제균치료를 시행하였을 때 이시성 위암 발생률이 감소한다는 연구 결과들을 바탕으로 하여 높은 근거수준, 권고등급으로 제균치료가 권고됨. 조기 위암의 수술적 위 부분절제술도 2018년부터 적용되는 보험기준에 포함된 상태이나, 2013년도 국내 지침에서는 아직 그 근거가 부족하다고 판단되어 적응증에 포함되지 않았었음. 향후 수술 환자에서 제균치료 후 이시성 위암 재발에 관한 추가 연구가 필요함.

[최근 헬리코박터 파일로리 치료의 국제적인 동향]

*H. pylori*에 대한 이해를 돕고 진료의 체계성, 통일성을 확립하고자 1996년부터 유럽에서 Maastricht Consensus Report가 개정을 거듭하며 꾸준히 발표되었고, 2016년에 제 5차 개정판이라 할 수 있는 Maastricht V/Florence Consensus Report가 발표되었다.[9] 이 가이드라인에서 이전과 비교하여 가장 크게 바뀐 점은 *H. pylori* 연관 위염 자체를 하나의 독립된 감염 질환으로 명시하였다는 것이다. 이전과 비교하여 크게 바뀌거나 새로 제시된 내용 중 우리나라의 실정에서 참고할 만한, 대표적인 항목들을 표로 정리하였다 (표2). 그러나 그 내용을 세세히 들여다보면 각 항목의 평가 기준이 통일되어 있지 못하다는 한계점이 있고, 항목별로 근거수준이나 권

표 1-2. Maastricht V/Florence Consensus Report의 주요 내용

항목
적응증/관련성
· *H. pylori* 연관 위염은 증상이나 합병증 유무와 관계 없이 그 자체로서 감염성 질환이다.
· *H. pylori* 연관 위염은 그 자체로서 하나의 질병군이며 일부 환자에서 소화불량 증상을 유발할 수 있다.
· *H. pylori* 연관 위염은 기능성 소화불량 진단을 내리기 전에 배제해야 할 감별 질환 중 하나이다.
진단
· 환자에서 *H. pylori* 감염 진단시, 내시경을 시행하는 경우에는 조직검사의 금기가 없다면 급속 요소분해 검사가 우선적으로 추천된다.
· *H. pylori* 연관 위염의 평가를 위해서는 최소 전정부에서 2개, 체중부에서 2개의 조직을 채취할 것이 권고된다. 전암성 병변의 평가를 위해 위각부에서 추가적으로 조직검사를 할 수 있다.
· 현재까지는 펩시노겐 혈청 검사가 위점막의 위축 정도를 평가하기 위한 가장 효과적인 비침습적 검사이다.
· *H. pylori* 제균치료는 위염, 점막 위축의 호전을 유도할 수 있으나 장상피 화생의 호전을 가져오지는 못한다.
치료
· *H. pylori*의 항생제 내성이 전세계적으로 대부분의 지역에서 증가하고 있다.
· Clarithromycin 내성률이 15% 이상인 지역에서는 항생제 감수성 검사 결과가 없다면 PPI와 clarithromycin을 근간으로 한 3제 요법은 사용해서는 안된다.
· 특정 지역의 항생제 내성률이 낮다고 하더라도, 개인별 항생제 사용력에 따라 내성 패턴이 다를 수 있다. 감수성 검사 결과는 인구 집단의 특성뿐 아니라, 개인별 내성에 대한 정보도 제공해 준다.
· Clarithromycin 내성률이 높은(15% 이상) 지역에서는 bismuth 4 제 요법이나 동시치료가 추천된다. Clarithromycin과 metronidazole 모두에 내성률이 높은 지역에서는 bismuth 4제 요법이 1차 치료로 추천된다.
· Clarithromycin 내성은 3제요법과 순차요법의 효과를 약화시키고, metronidazole 내성은 순차요법의 효과를 약화시키며, 두 약제 모두에 내성을 가질 경우 순차치료, 변형순차치료, 동시치료 모두의 효과가 감소하게 된다.
· Bismuth 4제 요법의 치료 기간은 14일로 늘려야 한다.*
· 동시치료의 치료 기간은 14일이 적절하다.*
· 3제 요법의 치료 기간은 14일로 늘려야 한다.**

* 단, 해당 지역에서 10일 치료도 효과적이라고 확인되었을 경우는 제외

** 단, 해당 지역에서 단기간 치료도 효과적이라고 확인되었을 경우는 제외

고 등급도 다르기 때문에 국내 여건을 고려해볼 때 이 내용들을 그대로 적용하기보다는 현재의 세계적 추세를 이해하는 정도로 참고하는 것이 바람직하겠다.

[향후 전망]

2013년 국내 진료지침에서는 표준 3제 요법을 1-2주간 투여하는 것을 1차 치료로 추천하고 있으며, clarithromycin 내성이 의심될 경우 bismuth를 포함한 4제 요법으로 7-14일간 초치료를 하도록 권고하고 있다.[3] 그러나 최근 clarithromycin 내성이 꾸준히 증가함에 따라 표준 3제 요법의 제균 성공률이 80% 이하까지 감소하는 추세이다. 일부 유럽의 연구에서는 제균 성공률이 25-60%까지 감소한 것으로 알려져 있고, 국내에서도 한 보고에 따르면 2003년도에 제균율이 93.5%에 이르던 것이 점차적으로 감소하여 2012년 도에 78.8%까지 감소하였다.[10-13] 이처럼 시간이 지날수록 표준 삼제 요법의 제균 성공률은 점차 감소하고 있어, 새로운 초치료 약제에 대한 필요성이 증가하고 있다.

3. 맺음말

최근 헬리코박터 파일로리 연관 위염에 대한 관심이 높아지며 일본에서 제균치료의 적응증을 넓히고 있고, 우리나라에서도 제균치료의 대상을 전방위적으로 확대해야 한다는 주장이 제기되고 있으며, 이를 위해 그 근거를 마련하고자 많은 연구들이 진행되고 있다. 이와 함께, 항생제 내성 패턴의 변화와 제균 성공률 감소를 고려하여 우리나라에서도 현재 상황에서 가장 적절한 새로운 1차 제균치료 요법을 찾기 위한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 최근 제균치료의 보험기준이 확대되어 실제 임상 현장에서 제균 치료를 시행함에 있어 임상 의사의 판단이 더욱 중요해졌다고 할 수 있다. 제균 약제의 종류 및 치료 기간 선택에 있어서도 추가적인 연구를 통해 일정 수준 이상의 근거가 축적되면 가이드라인이나 보험 기준 등에도 이를 반영하여 실제 진료 현장에 적용할 수 있도록 바탕을 마련하기 위한 노력 역시 필요할 것이다.

참고문헌

1. Korean H. pylori Study Group. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea. Korean J Gastroenterol 1998;32:275-289.

2. 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.
3. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
4. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007;60:237-246.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117:4190-4207.
6. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:1128-1133.
7. Chang YW, Han YS, Lee DK, et al. Role of Helicobacter pylori infection among offspring or siblings of gastric cancer patients. Int J Cancer 2002;101:469-474.
8. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. Cancer 2000;88:274-279.
9. 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.
10. Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of Helicobacter pylori infections. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:321-331.
11. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadriple therapy in Turkey. World J Gastroenterol 2004;10:668-671.
12. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains over a 15 year period in Italy. J Antimicrob Chemother 2007;59:783-785.
13. Kim SE, Park MI, Park SJ, et al. Trends in Helicobacter pylori eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. Korean J Intern Med 2015;30:801-807.

2.

헬리코박터 제균 요법
– 치료약제 및 기간

02 헬리코박터 제균 요법 – 치료약제 및 기간

제균요법의 선택에 대한 일반적 권고

-표준 삼제요법이 1차치료로 가장 기본적인 요법이며 클라리스로마이신 내성율의 증가와 더불어 제균율이 감소하고 있다.
-비스무스 사제요법은 표준 삼제요법이 실패했을 때 2차치료로, 표준 삼제요법의 항생제 내성이 의심될 때 1차치료로 가장 효과적인 요법이다.
-순차, 동시, 하이브리드 치료는 1차치료의 대안으로 연구 제시되고 있으나 월등한 효과는 증명이 되지 않았다. 1차치료로 비스무스 사제요법이 사용된 경우 2차치료로 사용될 수 있다.

현재의 건강 보험 기준 및 의학적 기준에 근거한 권장 사항

-1차치료로 표준삼제요법이 가장 많이 쓰이며, 비스무스 사제요법, 클라리스로마이신 기반요법(순차, 동시,하이브리드 치료)가 가능하다.
-2차치료는 클라리스로마이신 기반요법 실패시 비스무스 사제요법이 가능하다. 1차치료로 비스무스 사제요법을 실시하여 실패한 경우 클라리스로마이신 기반요법(표준삼제, 순차, 동시, 하이브리드 중 1개)의 사용이 가능하다.
-3차치료는 levofloxacin 또는 rifabutin 기반 요법이 가능하다.

표2-1. 제균 처방의 실제

치료법	처방	기간
1차치료		
표준 삼제요법 **Standard triple therapy**	PPI + Amoxicillin + Clarithromycin	7-14일
2차치료		
***비스무스 사제요법** **Bismuth quadruple therapy**	PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole	7-14일
3차치료		
Levofloxacin triple therapy	PPI + amoxicillin + levofloxacin (500 mg, bid)	7-14일
Rifabutin-based triple therapy	PPI + amoxicillin + rifabutin (150 mg, bid)	10-14일
기타 치료		
#순차치료 **Sequential therapy**	Day 1-5: PPI + amoxicillin Day 6-10: PPI + clarithromycin + metronidazole (500 mg, bid)	10일
#동시치료 **Concomitant therapy**	PPI + clarithromycin + amoxicillin + metronidazole (500 mg, bid)	10-14일
#하이브리드치료 **Hybrid therapy**	D1-7: PPI + amoxicillin D8-14: PPI + amoxicillin + clarithromycin + metronidazole (500 mg, tid)	14일

* clarithromycin 내성이 의심되거나 확인된 경우 1차치료로 사용가능

1차치료의 대안으로 연구가 진행중으며 1차치료로 비스무스사제요법에 실패한 경우 2차치료로 고려가능

· PPI : 표준용량 bid (esomeprazole 40mg bid, lansoprazole 30mg bid, omeprazole 20mg bid, pantoprazole 40mg bid, rabeprazole 20mg bid)
· amoxicillin 1g bid, clarithromycin: 500mg bid, metronidazole: 500mg tid, tetracycline 500 mg, qid
· bismuth 120 mg qid,

표2-2. 제균 알고리즘 요약

1차 치료	2차 치료	3차 치료
표준삼제요법: PPI + Amoxicillin + Clarithromycin 7-14d	***비스무스사제요법:** PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole 7-14d (* clarithromycin 내성이 의심되거나 확인된 경우 1차치료로 사용가능)	**Levofloxacin 삼제요법:** PPI + amoxicillin + levofloxacin (500 mg, bid) **Rifabutin 삼제요법:** PPI + amoxicillin + rifabutin (150 mg, bid) **항생제 감수성 검사에 근거한 치료:** 위조직을 이용하여 clarithromycin 내성여부를 확인하고, 이에 따라 맞춤형 치료. 예) Seeplex ClaR H. pylori PCR kit
PPI : 표준용량 bid - esomeprazole 40mg bid - lansoprazole 30mg bid - omeprazole 20mg bid - pantoprazole 40mg bid - rabeprazole 20mg bid Amoxicillin 1000mg bid Clarithromycin: 500mg bid Metronidazole: 500mg tid Tetracycline: 500mg qid Bismuth 120 mg qid	**#순차치료:** D1-5: PPI + amoxicillin D6-10: PPI + clarithromycin +metronidazole (500 mg, bid) **#동시치료:** PPI + clarithromycin + amoxicillin + metronidazole (500 mg, tid) **#하이브리드치료:** D1-7: PPI + amoxicillin D8-14: PPI + amoxicillin + clarithromycin + metronidazole (500 mg, tid) (# 1차치료 대안으로 연구가 진행중이며, 1차 치료로 비스무스사제요법에 실패한 경우 다음 치료로 고려가능)	

1. 1차 제균요법

표준 삼제요법

처방: 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, amoxicillin 1 g bid, clarithromycin 500 mg bid, (7-14일)
의의: 최근 10년간 clarithromycin의내성률의 증가와 함께 그 제균율이 감소 (70~80%)하고 있으나 현재까지 본 요법보다 월등한 요법이 개발되지 않은 상태이다.

2. 2차 제균요법

2-1 비스무스 사제요법

처방: 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, metronidazole 500 mg qid, bismuth 120 mg qid, tetracycline 500 mg, qid, (7-14일)
의의: clarithromycin의 내성이 높은 지역에서는, **일차치료로서 삼제요법 대신 사제요법을 고려해 볼 수 있다.**[1] 단순 국내 적용은 어렵지만, 참고로 유럽가이드라인 (Maastrich V, 2017) 에서는 15% 이상의 내성이 있는 지역에서는 항생제 감수성 검사를 시행하지 않을 경우 clarithromycin 기반의 표준 삼제요법은 사용하지 말도록 권고하고 있다.[2] (서울 (2010) 14.8%, 경기 (2009-2013) 37.3%, 강원 (2008) 12.5%, 부산 (2008) 26.3%, 전라 (2011-2012) 24.6%) [3]

2-2 순차, 동시, 하이브리드 치료 - 현재 연구중

의의: 일차치료의 대안으로 제시되어, 표준삼제요법과 비교된 연구가 대부분이나, 일차치료로 비스무스 사제요법이 사용된 경우, 2차치료로 사용될 수 있다.

1) 순차치료

처방: (Day 1-5) 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, amoxicillin 1 g bid, (Day 6-10) 양성

자 펌프 억제제 표준 용량* bid, clarithromycin 500 mg bid, metronidazole 500 mg bid

2) 동시치료 (비-비스무스 사제요법)

처방: 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, amoxicillin 1 g bid, clarithromycin 500 mg, bid, metronidazole 500 mg tid, (10-14일)

3) 하이브리드치료

처방: (Day 1-7) 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, amoxicillin 1 g bid, (Day 8-14) 양성자 펌프 억제제 표준 용량 bid, amoxicillin 1 g bid, clarithromycin 500 mg, bid, metronidazole 500 mg tid

3. 3차 제균요법

의의: 1차와 2차 제균치료에 실패한 경우 가능하면 균 배양 및 항생제 감수성 검사 또는 genotype resistance의 molecular determination를 시행하고 그 결과에 따른 맞춤 치료가 권장되나 현실적으로 균 배양 및 감수성 검사가 어려운 경우에는 경험에 의거한 실증적인 3차 치료를 선 택할 수 있다.

1) fluoroquinolone 삼제요법

처방: 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, levofloxacin 250 mg bid, amoxicillin 1g bid

2) rifabutin 삼제요법

처방: 양성자 펌프 억제제 표준 용량* bid, rifabutin 150 mg bid, amoxicillin1g bid

3) 항생제 감수성검사에 근거한 치료

위 점막 조직을 이용하여 clarithromycin 내성 여부와 관련성이 많이 알려진 A2142G, A2143G 돌연변이 여부를 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용해서 측정하여 (Seeplex ClaR *H. pylori* PCR kit (Seegene Inc)) clarithromycin 내성여부를 확인하고, 이에 따라 맞춤형 치료를 할 수 있다. [3-4]

* 양성자 펌프 억제제 표준 용량

dexlansoprazole 60mg bid, esomeprazole 40mg bid, lansoprazole 30mg bid, omeprazole 20mg bid, pantoprazole 40mg bid, rabeprazole 20mg bid

* 식전/ 식후 복용에 차이가 있는지?

양성자 펌프 억제제의 경우 식전 복용이 위산분비억제 효과가 좋은 것으로 알려져 있고, 항생제는 식사여부와 무관하게, 일정시간 간격으로 복용하는 것이 좋으나, 오심, 구토등이 심한 경우 식후 복용을 권장하고 있습니다. 헬리코박터 제균에서 양성자 펌프 억제제의 작용기전 및 역할은 아직도 정확하게 밝혀져 있지 않으나, 강력한 위산분비억제효과가 헬리코박터의 정균작용 (bacteriostatic action)을 함으로써 항생제의 제균효과를 도와주는 것으로 생각됩니다. 식전 복용시 제균 효과가 좋았다는 연구와 식전/후와 상관없이 약을 규칙적으로 복용하는 것이 중요하다는 연구 결과들이 혼재하여 있는 양상으로, 모든 약들을 가급적 식전에 함께 복용하도록 하는 것이 좋겠으며, 식전 복용이 어려울 경우 반드시 잊지 않고 규칙적으로 복용하도록 지도하는 것이 좋겠습니다.[5]

* 7일 또는 14일 복용? 어느 것이 효과적인가?

대략적으로 7일 복용보다, 14일 복용이 제균 효과가 높은 편이나, 다양한 연구결과들이 보고되고 있어 국내 가이드라인에서는 7-14일로 권고하고 있습니다. 참고로, 최근 개정된 유럽 가이드라인에서는 비스무스 사제요법이나 동시치료 (비-비스무스 사제요법)의 경우 최소 10일-14일, clarithromycin 기반의 표준 삼제요법의 경우 14일 복용을 권고하고 있습니다.[2][6]

약제별 급여 인정 기준 (2018년 1월 현재, 보건복지부 고시 (2017-246호))

Indications	Drugs	소화성 궤양	저등급 MALT 림프종	조기 위암 절제술 후	특발성 혈소판 감소성 자반증	위선종의 내시경 절제술 후	위암 가족력 [부모, 형제, 자매의 위암까지]	위축성 위염	환자가 투여에 동의
PPI	omeprazole	○	○	○	○	△	△	△	△
	lansoprazole	○	○	○	○	△	△	△	△
	pantoprazole	○	○	○	○	△	△	△	△
	rabeprazole	○	○	○	○	△	△	△	△
	esomeprazole	○	○	○	○	△	△	△	△
	ilaprazole	○	X	X	X	X	X	X	X
antibiotics	clarithromycin	○	○	○	○	△	△	△	△
	amoxicillin	○	○	○	○	△	△	△	△
	tetracycline	○	○	○	○	△	△	△	△
	levofloxacin (3차제균시만, 10-14일)	○	○	○	○	△	△	△	△
	rifabutin (제균관련 별도 고시없음)	△	△	△	△	△	△	△	△
antifungals	metronidazole	○	○	○	○	△	△	△	△

- clarithromycin, metronidazole, tetracycline, amoxicillin은 1,2차 제균여부와 무관하게 제균적응증에 해당될 경우에는 용량, 일수 관련 제한 없이 요양 급여 적용 또는 급여 내에서 환자 전액 본인부담 처방이 가능합니다.
- levofloxacin은 3차 제균시에만 10-14일 급여 인정됩니다.
- 이번 고시에 ilaprazole이 궤양상병하 제균치료시 급여 적용이 추가되었으나, 나머지 적응증은 임의비급여에 해당됩니다.
- rifabutin, bismuth는 제균 관련 급여/비급여관련 조항 및 고시가 없습니다.

참고문헌

1. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
2. Malfertheiner P, F Megraud F, O'Morain CA, et al; Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut, 2017;66:6-30
3. Choi KD; Current Trends of Helicobacter pylori Eradication in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:147-154
4. Lee JY, Kim N; Future Trends of Helicobacter pylori Eradication Therapy in Korea. Korean J Gastroenterol 2014;63:158-170
5. Atherton JC, Cullen DJE, Kirk GE et al; Enhanced eradication of Helicobacter pylori by pre- versus post-prandial amoxycillin suspension with omeprazole: implications for antibiotic delivery. Aliment Pharmacol Ther, 1996;10:631-635
6. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1996.
7. 문정섭. 대한상부위장관 · 헬리코박터학회 교육자료- 헬리코박터 제균 3차 치료 어떻게 할 것인가? 2017

3.

검사법, 치료 모니터링 및 내성

03 검사법, 치료 모니터링 및 내성

표 3-1. 제균 치료 전 후 검사 모식도

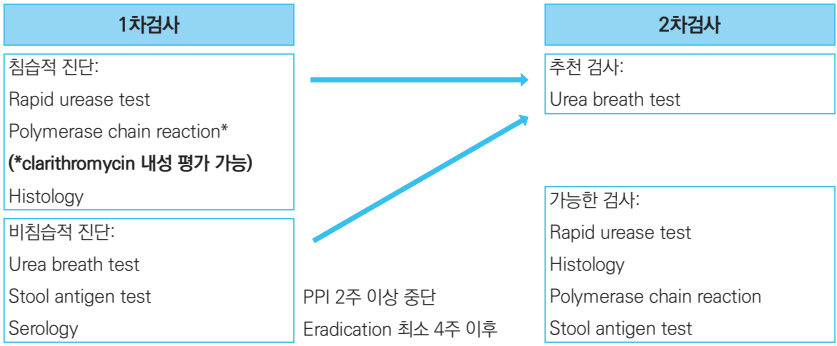

표 3-2. 검사법

검사법	특징
Rapid urease test	가장 많이 사용되는 검사 전정부와 체부 각각 조직 채취 필요, 제균 치료 후 위음성 가능성 있음
Polymerase chain reaction	Clarithromycin 내성과 연관된 유전자 변이 여부 확인 가능, 단 1회만 급여 인정 내성이 관찰되는 경우 bismuth 포함 4제 요법 사용
Urease breath test	제균 치료 후 성공 여부 확인하기 위해 추천되는 검사 탄소 동위원소 포함된 요소(알약)를 구강으로 섭취 후 요소 분해 시 혈액으로 흡수되는 탄소 동위원소를 호흡 검사 통해 측정
Stool antigen test	금식이 필요 없다는 장점이 있지만 검체 채취에 대한 거부감이 있어 잘 사용되지 않음
Serology	감염 여부를 판단할 수 있으나 현재와 과거 감염을 구분할 수 없음 6개월 뒤 추적 항체 역가가 치료 전의 50% 미만으로 감소시 제균 성공으로 판단
Culture	검사 방법이 복잡하고 시간이 걸려 일부 대학병원에서 연구용으로만 사용 중
Histology	Giemsa 염색 또는 Warthin-starry silver 염색을 추가 시 정확도를 높일 수 있음 점막의 상태 평가 가능

1. 검사법

제균 치료 성공 여부를 알기 위해서 비침습적 검사로 요소호기검사 또는 대변항원검사를 추천하고 침습적 검사로 급속요소분해효소검사(CLO), 조직검사, PCR 검사를 추천한다.[1]

내시경 검사 중 시행하는 침습적 검사는 전정부 및 체부에서 각각 조직을 채취하는 것이 바람직하며 위축성 위염 및 장상피화생이 없거나 적은 부위에서 조직을 채취하도록 권장하고 있다.[2]

2. 치료 후 추적 검사

제균 치료 후 검사로 침습적 검사들은 제균 치료 후 박멸 여부에 상관없이 헬리코박터 파일로리 집락의 감소와 불균등 분포로 인해 위음성률이 높기 때문에 가능한 비침습적 검사 중에서도 요소호기 검사를 권하고 있다.[3]

대변항원검는 coccoid form까지 검출하여 양성률이 높다고 알려져 있으나 제균 치료 후 다클론 항체법의 일부 결과에서 낮은 정확성을 보이고, 임상적 편리성이 떨어진다는 제한점이 있다. 혈청 항체검사로서 6개월 후에 항체가가 치료 전의 50% 미만으로 감소하면 성공적인 치료로 판단할 수 있으나 상당한 기간이 소요되기 때문에 제균 치료의 성공 여부를 판정하기보다는 감염의 선별 검사로 이용되고 있다.[4]

3. 추적 검사 시 주의사항

위음성을 줄이기 위해 제균 성공 여부를 평가하는 검사는 제균치료 후 최소 4주가 지나고, PPI를 사용 중이라면 2주 이상 중단한 시점에 검사할 것을 권하고 있다. 만약 양성자 펌프 억제제나 항생제를 복용하고 있다던지 출혈성 궤양이 있는 환자와 같이 위 점액층 헬리코박터 감염 상태를 확인하는 검사로 위음성의 가능성이 높은 경우에는 혈청 항체검사가 진단에 도움이 될 수 있다.

4. 내성률의 변화

국내 자료에 따르면 clarithromycin, tetracyclin, levofloxacin의 내성률의 크게 증가하였다.[5] 현재 2016년에 개정된 Maastricht V guideline에서는 내성률이 15% 미만인 항생제를 사용하

도록 권장하고 있으나 국내의 clarithromycin에 대한 높은 내성률에도 1차 약제로 3제 제균치료가 권장되고 있어, 추후 3제 제균치료의 유용성에 대해서는 논의될 것으로 생각된다.

표 3-3. 검사 비용

	총수가		환자부담금	
	상급종합	병원	상급종합	병원
UBT only	**42,600**	**39,300**	**25,500**	**15,700**
CLO only	10,600	9,800	6,400	3,900
PCR only	39,000	36,000	23,400	14,400
CLO + 내시경 + 생검	**152,600**	**140,900**	**101,900**	**80,800**
PCR + 내시경 + 생검	**181,000**	**167,100**	**118,900**	**91,300**

표 3-4. 국내 대학 병원의 항생제 내성률의 변화

	2003-2005 (n = 69)	2006-2008 (n =202)	2009-2013 (n = 204)	*P* value
Amoxicillin (%)	5 (7.2)	15 (7.4)	35 (17.2)	0.003
Clarithromycin (%)	16 (23.2)	55 (27.2)	76 (37.3)	0.010
Metronidazole (%)	24 (34.8)	48 (23.8)	73 (35.8)	0.022
Tetercycline (%)	6 (8.7)	24 (11.9)	22 (10.8)	0.761
Levofloxacin (%)	4 (5.8)	47 (23.3)	77 (37.7)	<0.001

표3-5. 내성 검사에 따른 치료 약제의 선택

Clarithromycin 내성 평가 (23SrRNA)	치료약제
No mutation	Standard triple therapy
A2143G mutation A2142G mutation	Bismuth qudriple therapy

5. 항생제 내성 검사

제균 치료의 성공률에 가장 영향을 끼치는 요인은 항생제 내성으로 알려져 있다. 국내 보고에 따르면 1차 치료로 사용되는 3제 제균에 포함된 Clarithromycin의 내성이 없는 경우 3제 치료 성공률은 94%, 내성이 있는 경우는 42%로 보고되었다. 치료 전 clarithromycin 내성 여부를 확인하여 1차 치료를 결정하는 tailored eradication therapy(내성유전자가 없다면 3제 제균을, 있다면 4제 제균을 선택)의 유용함이 보고되었다.[4] Clarithromycin 내성과 연관된 23S rRNA 대표적인 점 돌연변이인 A2143G와 A2142G만 간단하게 확인 할 수 있는 중합효소연쇄반응 (PCR) 검사와 23S rRNA 다양한 점돌연변이까지 확인 가능한 염기서열검사가 있다.[6,7] **2017년 말 제균 적응증이 되는 질환에서 기존 급여가 되던 PCR 검사법 외에도 염기서열검사도 보험적용을 받을 수 있게 고시가 변경되었으며 일차의료기관에서는 수탁검사를 통해 검사를 시행할 수 있다.** 단, PCR 검사는 1회만 보험이 인정되므로 위음성의 가능성이 있는 경우는 피하는 것이 좋겠다.

6. 요소호기검사 및 CLO 급여기준 개정 고시 내용 (고시 제2017-218호, 263호, 제2018-3호)

2018년 1월 1일부터 적용되는 개정 고시에 따라 **요소호기검사**는 제균치료 급여 대상이면서 조직 채취로 인한 출혈 위험이 높거나 제균이 필요하지만 내시경 검사를 시행하지 않아도 되는 질환에 한해 급여화가 되었다. 해당 상황은 첫째 항응고제나 항혈전제를 투여할 수 없는 경우, 둘째 간경화나 혈액투석을 받는 출혈 경향이 있는 경우, 셋째 특발성 혈소판감소성 자반증)의 경우이다. 그 **외에는 인정 비급여**로 시행할 수 있다.

2018년 4월 1일부터 적용되는 개정 고시에 따라 **CLO 검사**는 **제균치료 급여 대상 이외**에 시행하는 경우 선별급여 지정 및 실시 등에 관환 기준에 따라 본인 **부담률 90% 적용**하여 시행할 수 있다.

제균 성공을 평가하기 위해 시행하는 경우 요소호기검사는 기본 1회 인정하며, 균이 박멸되지 않아 추가 치료를 한 경우 1회에 한해 추가 급여가 된다.

7. 기타 사항

균 배양을 통해 항생제 내성 검사를 시행할 수 있다면 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 실패를 극복할 수 있는 이차 혹은 삼차 제균 요법을 선정할 수 있으나 검사 방법이 복잡하고 오래 걸리므로 임상에서 일상적으로 이용하기에는 어려운 점이 있다.

한국에서 보고된 재감염률은 2.94%이며, 가족 중에 감염자가 있는 경우에 혈청 항체 검사가 양성으로 변할 가능성이 높은 것으로 보아 주변에 감염자 유무가 재감염에 크게 영향을 주는 것으로 생각된다. 하지만 6개월 이내 재발이 확인되는 경우가 많고 이런 경우 실제 재감염보다는 제균 치료 당시 coccoid form으로 있던 헬리코박터균주가 재발의 원인일 가능성도 높다.[8-10]

참고문헌

1. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. Scand J Gastroenterol 2000;35:138-141.
2. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition. Korean J Gastroenterol 2013;62:3-26.
3. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. J Gastroenterol 2014;49:1-8.
4. Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, et al. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. Helicobacter. 2014 Aug;19(4):312-8.
5. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of Helicobacter pylori including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. Dig Dis Sci 2014;59:1235-43
6. Woo HY, Park DI, Park H, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of Helicobacter pylori and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. Helicobacter 2009;14:22-28.
7. Kim TY, Song HJ, Shin SY, et al. Clarithromycin-resistant Helicobacter pylori Associated with

23S rRNA Point Mutations in Jeju Island Korean J Gastroenterol 2013;61:252-258)

8. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al. Long-term follow up of Helicobacter pylori IgG serology after eradication and reinfection rate of H. pylori in South Korea. Helicobacter 2008;13:288-294.
9. Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow-up Helicobacter pylori reinfection rate and its associated factors in Korea. Helicobacter 2013;18:135-142.
10. Gisbert JP, Pajares JM, García-Valriberas R, at al. Recurrence of Helicobacter pylori infection after eradication: incidence and variables influencing it. Scand J Gastroenterol. 1998 Nov;33(11):1144-51.

4.

치료 부작용에 대한 대처 및 약물 순응도 향상

04 치료 부작용에 대한 대처 및 약물 순응도 향상

1. 제균치료의 부작용에 대한 이해

1) 일반적으로 제균치료에는 여러 가지 종류의 약들을 병합 사용하고, 일부 부작용은 여러 약이 동시에 유발할 수 있으므로 원인 약제를 찾기가 쉽지 않습니다.
2) 약제마다 특수한 부작용, 예를 들어 설사, 금속성 맛, 알레르기 반응, 흑색변 등이 있으며, 소수의 환자들은 치료를 중도에 포기하는 경우가 있습니다. 가장 흔히 나타나는 위장 관련 증상은 증상이 심하지 않다면 위장관계 작용약제를 같이 투여하며 복용을 지속할 수 있습니다. 하지만 심한 부작용이 발생할 경우 약제 중단을 고려해야 합니다.
3) 피부 부작용도 모든 약제에서 나타날 수 있으며, 가려움증, 피부 발진, 피부 변색, Stevens-Johnson 증후군 등 다양하게 나타납니다. 국소적인 피부 발진과 가려움증이 있다면 증상 완화를 위해 항히스타민제를 사용할 수 있습니다. 그러나 심한 피부 부작용의 경우 또한 약제를 즉시 중단해야 됩니다. Rifabutin은 중성구, 백혈구, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 주의가 필요합니다.

2. 제균치료 약제의 대표적인 부작용

- 대표적인 부작용은 아래의 표로 나타내었습니다. 모든 약제는 부작용이 있으므로 환자에게 주의 깊은 설명이 필요합니다. 특별한 부작용은 굵은 글씨로 표시하였습니다.

약제	비교적 흔한 부작용
Proton Pump Inhibitor	· 두통(7%), 어지러움(2%) · 설사(5%), 복통(3%), 변비(1%), 오심(3%) · **위막성 대장염**, 만성신질환, 치매, 골다공증 및 골절, 저마그네슘혈증 자발성 세균성 복막염
Amoxicillin	· 과민반응 · 발진 · 오심, 구토, 식욕감퇴, 상복부 통증, **설사** · 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 증가, 혈소판 감소성 자반
Clarithromycin	· 두통(2%) · 발진(3%) · **미각이상**(5%), **설사**(6%), 오심(3%), 복통(2%), 소화불량(2%) · Prothrombin time 연장(1%) · 간 기능 이상 · BUN 증가(4%)
Metronidazole	· **두통**(18%), **금속성 쓴 맛**(9%), 어지러움(4%) · 오심(10%), 복통(4%), 설사(4%), 구강 건조(2%) · 질염(15%), 월경곤란(3%), 소변 이상 또는 감염(2-3%) · Genital pruritus(5%) · 세균 감염(7%) · Flu-like symptoms(6%), 상기도 감염증(4%)
Bismuth	· 불안, 혼란, 우울, 두통, 어눌한 발음 · **대변색 이상(grayish black)** · **혀 변색(어둡게)** · 근육 경련, 약화 · 청력 이상, 이명
Tetracycline	· 심낭염, 혈전성 정맥염 · 이상 감각, 두개내압상승, pseudotumor cerebri · 박리성 피부염, 손톱 변색, 가려움증 · 복통, **치아 변색**, 설사, 췌장염, **위막성 대장염**, 오심, 구토 · 간수치 상승 · 과민반응 · 신부전
Levofloxacin	· 흉통(1%), 부종(1%) · 두통, 어지러움(6%), 수면 장애(4%) · 피부 발진, 가려움(2%) · 오심, 구토(7%), 설사(5%), 변비(3%), 복통(2%), 소화불량(2%), · 질염(1%) · 호흡 곤란(1%)
Rifabutin	· 피부 발진(11%) · 소변색 이상(30%) · **중성구 감소**(25%), 백혈구 감소(10%) · 오심, 구토(6%), 복통, 소화불량, 헛배 부름(4%), 미각이상(3%) · **혈소판 감소**(5%) · 근육통, 발열(2%)

3. 부작용 증상별 원인 약제

증상	흔한 원인 약제	설명
설사 **복통** **오심 등** **위장 관련** **증상**	PPI Amoxicillin Clarithromycin metronidazole Levofloxacin	경한 오심, 설사 증상은 대증 치료를 하며 투약 지속할 수 있습니다. 평소 위장 관련 증상이 심하다면 증상에 맞게 위장 운동 조절 약제 (prokinetics drug, anti-spasmodic drug) 들을 미리 같이 투여하는 것이 좋습니다. 유산균 제제를 같이 사용시 약제에 의한 소화기 증상을 일부 줄일 수 있습니다.
금속성 쓴맛 **미각 이상**	Metronidazole Clarithromycin	약을 먹기 전에 얼음으로 혀의 감각을 무디게 하고 약을 먹으면 쓴맛이 줄어들 수 있습니다.
두통 **어지러움**	PPI Clarithromycin Levofloxacin	평소 잦은 편두통 여부 등을 처방하기 전에 물어보고 알려주는 게 좋습니다. 만약 있다면 미리 진통제를 처방하는 것도 도움 됩니다.
소변색 및 **대변색 이상** **혀 변색** **치아 변색**	Tetracycline Bismuth Metronidazole	Tetracycline계 약물들은 치아가 영원히 변색될 수 있으므로 젊은 환자들에게는 투여를 조심하고 미리 설명이 필요합니다. Metronidazole 투여 후 갈색 혹은 진한 소변색이 나타날 수 있습니다. 환자가 붉은색 소변을 보는 경우, 비뇨기과 질환으로 오해하지 않도록 미리 설명하는 것이 좋습니다. Bismuth는 접촉하는 모든 점막을 검게 만들 수 있고 일시적으로 혀까지 변색시킬 수 있어 주의가 필요합니다.

4. 부작용 발생했을 경우의 제균치료

1) 페니실린 알러지가 있으면 우선 실제 페니실린 알러지 유무를 알레르기 내과 등과 상의하여 확인합니다. 명확한 알러지가 있다면 첫 치료로 비스무스 사제요법 (bismuth-based quadruple therapy) 제균치료를 우선 고려합니다. 알러지가 명확하지 않다면 조심스럽게 1차치료 표준 삼제요법 (standard triple therapy) 제균치료를 시도할 수 있습니다.
2) 1차치료 표준 삼제요법 (standard triple therapy) 제균치료 중 항생제의 여러 부작용으로 복용 중 중단했을 경우는 투여했던 기간을 고려하여 우선 제균 여부를 확인을 하는 것이 도움이 됩니다. 또한, 제균치료를 다시 시행한다면 2차치료 비스무스 사제요법 (bismuth-based quadruple therapy) 으로 시행할 경우 항생제가 중복되지 않으며 부작용도 일부

다르므로 큰 문제없이 투약을 지속할 수 있습니다.

5. 환자의 복약 순응도 및 제균율 향상

1) 우선 가장 중요한 것은 **복약의 중요성을 확인시키는 것입니다**. 제균치료가 헬리코박터 균을 박멸하고 위궤양의 치료와 재발 방지 및 위암을 예방하는데 있어 중요한 치료 중 하나임을 교육합니다.
2) 복용 방법에 있어서는 주로 식후 30분으로 처방하는 이유는 효과적인 약의 효능을 위해서이지만 식사에 따라 잊지 않고 꾸준히 약을 먹는 것도 중요함을 설명하는 것이 복약 순응도 향상에 도움이 됩니다. 특히 PPI의 복용 시간은 일반적으로 식전에 복용하는 것이 권유되지만 환자의 복약 순응도를 높이기 위해서는 식후에 복용할 수 있습니다.
3) **Amoxicillin, clarithromycin 등 항생제는 식사와 관계없이 일정 시간 간격으로 복용해야 약물의 혈중농도가 일정하게 유지되어 적절한 항균효과를 얻을 수 있습니다**. 혈중 농도 유지를 위해 1일 2회 일정시간 (12시간) 마다 복용하는 것이 좋지만, 복용 순응도가 떨어지거나 오심, 구토, 설사, 소화불량, 복통 등의 위장 관련 증상이 심할 경우 아침 및 저녁 식후 복용 또는 식사와 함께 복용하는 것도 관련 부작용을 일부 줄일 수 있습니다.
4) Penicillin계 항생제는 경구 피임제의 효과를 떨어뜨려 피임에 실패할 수 있으므로 임신 가능성 있는 여자 환자에게는 설명하는 것이 좋습니다.
5) 항생제에 대한 과민반응은 반드시 처방하기 전 확인하는 것이 필요하며, 만약 있다면 주의 깊게 처방을 해야 합니다.
6) 제균치료시 음주나 흡연은 피하는 생활 습관 교정이 필요합니다.
7) 여러 probiotics 제제 및 균주를 대상으로 제균치료에 미치는 영향에 대해 여러 연구들이 진행되었습니다. 일부 probiotics를 치료요법에 보조적으로 추가할 경우 제균율을 높이며 부작용을 줄인다는 연구 결과들이 보고되기도 하였습니다. 이에 대해 향후 추가적인 연구가 필요한 실정입니다.[1]
8) 그 외 mucoprotective agent인 rebamipide의 병용 치료가 제균율을 증가시키는 데 효과적일 수 있다는 메타분석연구가 보고되기도 하였습니다.[2]

6. 새로운 위산분비 억제제인 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제 (potassium-competitive acid blocker, PCAB)[3]

Revaprazan (Yuhan Co., Seoul, Korea), vonoprazan (Takeda Pharmaceutical Company, Osaka, Japan), tegoprazan (CJ healthCare Co., Seoul, Korea) 등 이러한 화합물들은 H+, K+-ATPase에 K+ 결합과 경쟁적으로 작용하여 위산분비를 억제하므로 PCAB 혹은 acid pump antagonist로 명명합니다. PCAB는 기존의 PPI에 비해 작용 시간이 빠르고, 최초 투여 후에도 강력한 위산분비억제 작용을 보이며 작용시간도 깁니다. 또한 산분비 상태나 CYP2C19의 유전자형에 영향을 받지 않고 산성이나 중성 pH에도 안정적이고, 식사와 무관하게 복용이 가능하다는 장점이 있습니다. 최근 연구에서 vonoprazan 기반 삼제요법은 일차 치료나 이차치료 모두 기존의 PPI 기반 삼제요법보다 제균율이 더 우수한 것으로 나타났으며, clarithromycin 내성 균이나 CYP2C19 extensive metabolizer에서도 효과적인 것으로 보고되고 있으므로 향후 PPI 기반 제균치료에 내성을 갖는 *H. pylori*의 제균 치료에서 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각되며 향후 추가적인 연구 결과가 필요한 상태입니다.

7. Helicobacter pylori 백신 개발[4]

H. pylori 감염에 대한 제균 치료는 아직까지 한 가지의 치료로 완벽히 치료하고 재감염을 막을 수 있는 방법은 없으며, 항생제 내성의 증가로 인해 그 동안 효과적이었던 제균 요법의 제균율이 점차 감소하고 있어 이러한 항생제 제균 치료의 단점을 극복할 수 있는 방법의 일환으로 효과적인 백신의 사용이 제기되고 있습니다. 현재 사람에게 사용할 수 있는 *H. pylori* 백신은 아직까지 상품화된 것은 없습니다. 백신 연구는 아직까지 많은 제한 점이 있지만, 향후 *H. pylori* 예방 효과에 대한 면역 반응과 백신 투여시기를 고려한 더 다양한 연구와 좋은 결과가 있을 것으로 기대되고 있습니다.

참고문헌

1. Kim JW. The Effects of Probiotics on the Treatment of Helicobacter pylori Eradication. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2016;16:129-133.
2. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation

with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2014;29 Suppl 4:20-24.
3. Park JK. Role of Potassium-Competitive Acid Blockers in Helicobacter pylori Eradication. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:20-25.
4. Cho S-J. Vaccine Development and Future for Helicobacter pylori. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2016;16:134-138.

대한상부위장관 · 헬리코박터학회 교육윤리위원회

Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research