

*Helicobacter pylori*의 박멸요법의 Guideline

전남대학교 의과대학 내과

유 종 선

서 론

1987년 Coghlan 등에 의해 십이지장궤양의 치료에 있어 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 박멸의 중요성이 부각되면서 소화성궤양의 치료에 *H. pylori* 박멸요법의 필요성에 관하여는 공감대가 형성되었고, 저등급의 mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma), 조기위암의 내시경적 절제술 후, 그리고 위암의 직계가족에 대하여 제균요법이 권장되고 있다. 그러나 아직도 제균요법의 대상 선정에 있어서의 범위, 항생제 사용에 따르는 부작용 및 내성균의 출현, 재발시의 치료, 제균율을 향상시킬 수 있는 약제가 개발 등 해결해야할 문제들이 있다. 본고에서는 이들 문제점들에 대하여 최근에 권장되고있는 guideline을 소개하고자 한다.

1) *H. pylori* 제균요법의 치료대상

1990년의 working party와 1992년 Athens에서 열린 제1차 United European Gastroenterology Week에서는 재발하는 십이지장궤양에서 *H. pylori*의 제균요법을 제시하였고, 1994년 미국 NIH Consensus Panel에서는 최초 발병한 소화성궤양이건 재발성 소화성궤양이건 모두 *H. pylori*를 제균시키고, 위산분비 억제제로 유지요법 중인 소화성궤양 그리고 합병증이나 기존의 치료에 반응이 없는 난치성 궤양에 박멸요법을 권장하고 있다. 따라서 *H. pylori*에 감염된 모든 소화성 궤양은 박멸요법의 대상이 된다. 1996년의 Maastricht Consensus Report, 1997년 Asia Pacific Consensus Conference, 1998년 대한 *H. pylori* 연구회의 합의도출회의, 2000년의 Maastricht 2-2000 Consensus Report 모두 활동성이든 비활동성이든 모든 소화성이 제균요법의 대상이 된다고 결론지었다.

H. pylori 양성인 저등급의 MALT 림프종도 평생 추적조사가 필요하지만 제균요법이 1차 치료법

Table 1. Strongly recommended indications for *Helicobacter pylori* eradication therapy and the strength of the supporting evidence

Indication (<i>H. pylori</i> -positive)	Strength of the supporting evidence
Peptic ulcer disease (active or not, including complicated ulcer)	1
MALToma	2
Atrophic gastritis	2
Post-gastric cancer resection	3
Patients who are first-degree relatives of gastric cancer patients	3
Patient's wishes (after full consultation with their physician)	4

MALToma, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma.

으로 강력히 권장되고 있다.

Maastricht 2 Consensus Report에서는 위축성위염(atrophic gastritis)도 위암으로의 진행 가능성이 높아 제균요법이 권장되고 있으나 아직은 근거가 부족하고 일치된 견해는 아니다. 이 Report에서는 위암의 1대 직계가족에 대하여 제균요법이 권장될 수 있다고 하였으며, 환자가 원할 경우에도 치료효과나 부작용에 대한 충분한 설명 후 완전 합의하에 제균요법을 시행할 수 있다고 하여 치료 범위가 넓어졌다.

비궤양성소화불량증(non ulcer dyspepsia)에 있어서 제균요법에 관하여는 많은 논란이 있어왔으며 일반적으로 추천은 할 수 있으나 적극적이지는 않으며 우리나라의 경우도 일치된 견해이다. 그러나 최근 무작위 대조연구로 실시된 비궤양성소화불량증의 제균요법에 대한 meta-analysis에 의하면 제균요법 후 12개월 동안 증상이 지속될수 있는 상대적인 위험도는 대조군에 비해 9%가 감소하여 cost-effective한 치료법이었다고 보고하였다. 제균요법이 10%도 채 되지 못하는 효과밖에 없지만 제산제나 다른 치료법에 의한 성적과 대등하다는 점, 그리고 *H. pylori* 감염 후에 수반될 수 있는 소화성궤양, 위축성위염, 위암 등의 위험도를 감소시킨다는 측면에서는 권장할 만하다는 견해이나 치료에 대한 과학적인 근거가 더 필요하다.

H. pylori 제균요법이 위식도역류질환을 악화시킨다는 보고가 있었으나 일치된 견해는 아니며

Table 2. Recommended indications for *Helicobacter pylori* eradication therapy and related statements in further disease areas

Disease area	Level of the recommendation of statement	Strength of the supporting evidence
<i>H. pylori</i>-positive functional dyspepsia		
<i>H. pylori</i> eradication is an appropriate option	Advisable	2
This leads to a long-term symptom improvement in a subset of patients	Strong	2
GERD		
<i>H. pylori</i> eradication:		
Is not associated with GERD development in most cases	Strong	3
Does not exacerbate existing GERD	Advisable	3
<i>H. pylori</i> should be eradicated, in patients requiring long-term profound acid suppression		
NSAIDs		
<i>H. pylori</i> eradication:		
Reduces the incidence of ulcer given prior to NSAID use	Advisable	2
Alone is insufficient to prevent recurrent ulcer bleeding in high-risk NSID users	Strong	2
Does not enhance healing of gastric or duodenal ulcers in patients receiving anti-secretory therapy who continue to NSAIDs	Strong	1
<i>H. pylori</i> and NSAIDs/aspirin are independent risk factors for peptic ulcer diseases	Advisable	2

제균요법에 의해 위식도역류질환의 발생이 증가한다는 보고도 있으나 근거가 희박하다. 따라서 위식도역류질환이 제균요법의 적응이 되는 환자의 치료를 제한하는 인자는 아니다. 특히 장기간의 산분비 억제제를 사용해야 할 환자에서 위체부의 염증이 있는 경우 *H. pylori* 감염은 위체부 위축성위염을 더욱 악화시키는 인자가 될 수 있어 제균요법을 해주는게 좋다고 권장하고 있다.

소화성궤양의 형성에 있어 *H. pylori*와 NSAIDs/aspirin의 상관관계는 매우 복잡하다. Maastricht-2 Consensus Report에서 *H. pylori*와 NSAIDs/aspirin은 소화성궤양과 출혈의 독립적인 위험인자로 결론 지었고 NSAIDs와 aspirin은 분리하여 생각하여야 한다고 하였다. NSAIDs 사용 환자에서 *H. pylori* 제균요법의 효과에 대하여는 상반된 견해가 있으며 이는 제균요법이 NSAIDs 사용 이전에 시행되었는지 아니면 이후에 시행되었는지, 활동성궤양에서 시행되었는지 아니면 예방목적으로 시행되었는지 등이 영향을 미칠 수 있기 때문이다. Maastricht-2 Consensus Report에서 NSAIDs 사용 이전에 *H. pylori* 제균요법을 시행하면 궤양의 발생과 수반되는 증상의 빈도를 줄일 수 있다고 하였으나 NSAIDs를 복용하면서 산분비 억제제를 투여 받고 있는 환자에서 소화성궤양의 치유를 촉진하지는 않는다고 하였다. NSAIDs를 사용하고 있는 환자 중 고위험군은 *H. pylori* 제균요법만으로는 재발성 출혈을 막지는 못하기 때문에 장기적인 PPI (proton pump inhibitors) 투여를 같이해 주어야 한다고 권장하고 있다.

2) *H. pylori* 제균요법의 방법

제균요법은 방법이 간단하고, 환자가 잘 견디고 순응도가 좋아야 하며, 경제적이어야 한다.

일차요법(first-line therapy)으로는 PPI 또는 ranitidine bismuth citrate와 clarithromycin, amoxicillin 또는 metronidazole의 3제요법을 권장하고 있다. 사용하는 약제의 용량은 esomeprazole 20 mg, omeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, ranitidine bismuth citrate 400 mg을 각각 b.i.d.로 투여한다. 일반적으로 PPI, clarithromycin, amoxicillin의 조합이 PPI, clarithromycin, metronidazole의 조합보다 선호된다. 확실한 근거는 없지만 이차요법에서 metronidazole을 사

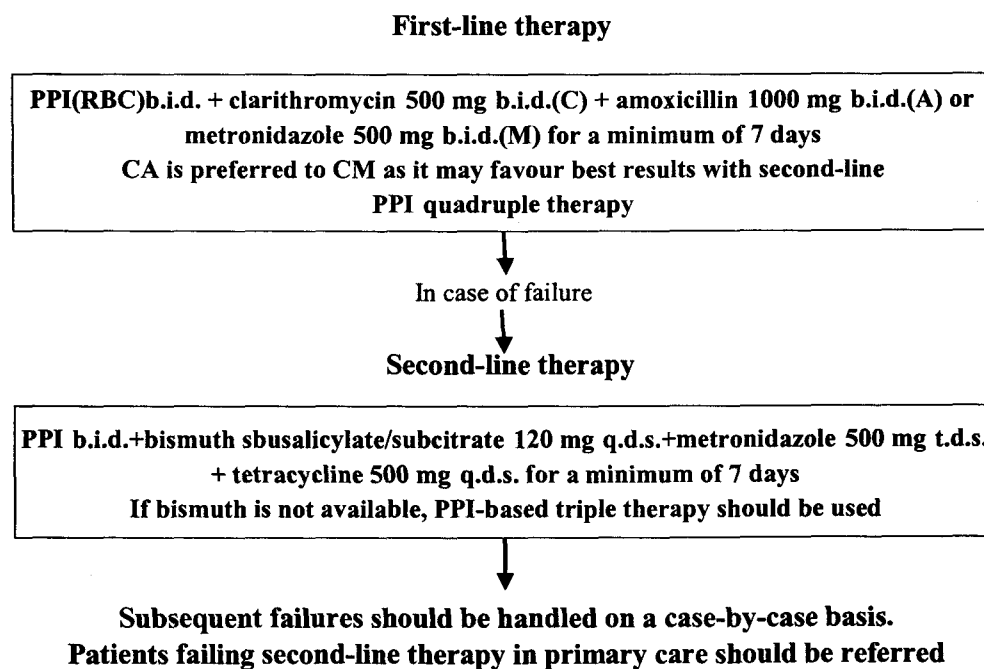


Fig. 1. Summary of the recommended treatment strategy for the eradication of *Helicobacter pylori*. PPI proton pump inhibitor; RBC, ranitidine bismuth citrate.

용하기 때문에 일차요법에서는 metronidazole을 빼는 경향이 있다. Clarithromycin-metronidazole의 병합요법의 경우 clarithromycin은 250 mg b.i.d.aus 충분하다고 알려져 있다. Penicillin에 알러지가 있는 경우는 amoxicillin은 금하고, 술 때문에 문제가 되고있는 환자에서는 metronidazole은 피한다.

이차요법(second-line therapy)으로는 PPI, bismuth, metronidazole, tetracycline의 사제요법을 권장하고 있다. Bismuth 사용이 어려울 때는 PPI 삼제요법을 권장하고 있다.

이차요법이 실패한 경우는 환자의 순응도를 자세히 물어보고 항생제에 대한 감수성 검사를 실시한다. 이차요법으로 bismuth를 사용할 수 없어 PPI 삼제요법을 시행하고 제균요법에 실패할 경우는 항생제 감수성 검사 결과에 따라 clarithromycin을 사용할 수 있다. Metronidazole에 내성균이 많은 지역에서는 furazolidone을 사용할 수 있다.

대한 H. pylori 연구회에서 1998년도 합의도출한 일차 및 이차 제균요법의 방법은 Table 3, 4에 정리하였다.

Table 3. 대한 *Helicobacter pylori* 연구회추천 일차 제균요법(1998)

약제조합	횟수(1일)	사용기간
PPI + amoxicillin + clarithromycin	2	1주 또는 2주
PPI + amoxicillin + metronidazole	2	1주 또는 2주
1회 용량 PPI: Omeprazole 20 mg, Lansoprazole 30 mg, Pantoprazole 40 mg Amoxicillin 1,000 mg, Clarithromycin 500 mg, Metronidazole 500 mg		

Table 4. 대한 *Helicobacter pylori* 연구회추천 이차 제균요법(1998)

약제조합	사용기간
PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole	1주
1일 용량 PPI: Omeprazole 20 mg	2회
Lansoprazole 30 mg	
Pantoprazole 40 mg	
Bismuth: DeNol 120 mg	2회
Metonidazole 400~500 mg	3회
Tetracycline 500 mg	4회

3) 위암 예방으로서 H. pylori 제균요법

H. pylori가 위암의 중요한 원인인자의 하나로 확립이되어 있지만 위암발생은 여러 가지 인자들이 복합적으로 작용하여 일어나는 질환이며, 감염된 환자의 일부에서만 위암이 발생하는 것으로 보아 위암의 발생율이 낮은 지역에서는 위암의 위험성을 조사할 목적으로 무증상의 일반인에게 H. pylori 검사는 실시하지 않고 있다. 장형위암은 위염, 위축성위염, 장형화생을 거쳐 발생하는 것으로 추정하고 있기 때문에 위축성위염 환자에서는 제균요법이 권장되고 있다. 그러나 H. pylori

제균요법에 의해서 위축성위염의 호전은 보고되고 있지만 장형화생의 소실은 기대하기 어렵다는 보고가 대부분이어서 제균요법의 적응 및 효과에 대하여는 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

위암의 1대 직계가족 및 조기위암의 내시경절제 후 *H. pylori* 제균요법은 권장되고 있다. 위암 수술 후의 적응에 대하여는 평생동안의 감시가 필요하기 때문에 더 많은 연구가 필요하다.

4) 제균요법 후 추적검사

아직도 어떤 regimen을 사용하여도 100% 제균은 어려운데 여기에는 몇가지 이유가 있다. 첫째는 위점액층과 점막 내의 약물농도가 충분치 못할 경우, 둘째는 항생제에 대한 내성이 생기는 경우, 셋째는 위를 충분히 알칼리화 시키지 못하여 항생제의 효과가 약화되는 경우, 넷째는 치료기간이 불충분할 경우(1주일 이내), 마지막으로 환자의 순응도가 떨어질 경우 등이다.

따라서 제균요법을 시행하는 모든 환자에서 추적검사를 실시하여 제균여부를 판단하여 적절한 조치를 취해 주어야 한다. 추적검사로는 요소호기검사법과 내시경적 생검법이 가장 추천되고 있다. 두 가지 방법중 어느 한가지 만으로도 제균여부를 판별할 수 있으나 내시경적 생검에 의한 판정에는 위양성이나 위음성이 포함될 수 있어 주의를 요한다. 위궤양 환자에서는 제균유무와 더불어 궤양의 치유를 같이 확인하여 악성 유무를 배제해야하기 때문에 추적 내시경검사 및 생검을 요한다. 단순 십이지장궤양 환자의 경우는 요소호기법만으로도 제균여부를 확인할 수 있다. 저등급의 MALT 림프종의 경우는 요소호기검사법은 물론 추적내시경검사 및 생검을 요하며 초음파내시경 검사가 관해여부를 판단하는데 도움이 된다. 내시경적 점막절제술을 시행받은 조기위암 환자의 경우는 요소호기검사와 함께 추적내시경검사가 필요하다. 혈청검사나 CLO 검사는 위양성 또는 위음성이 많아 제균여부 판정에는 정확하지 않다.

결 론

H. pylori 제균요법은 소화성궤양, 저등급의 MALT 림프종, 조기위암의 내시경적 점막절제술 후, 위암환자의 일대 가족, 비궤양성소화불량증, 만성위축성위염 등 적응대상이 점차 넓어지고 있으며 확대 적용된 적응증 뒷받침할 만한 연구가 필요하다. 현재 이용되고 있는 *H. pylori* 제균요법은 PPI와 amoxicillin 그리고 clarithromycin 또는 metronidazole의 삼자요법이 일차치료법으로 추천되고 있으며, 일차치료에 실패할 경우 PPI와 bismuth 삼자요법 혹은 PPI 삼자요법이 권장되고 있다. 그러나 항생제 사용에 따르는 부작용 및 내성, 환자의 순응도를 높일 수 있는 새로운 regimen의 개발이 요구된다. 또한 일부 시도되고 있는 vaccine의 개발이 *H. pylori* 박멸의 새로운 장을 열 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers-a 12-month follow-up study. *Lancet* 1987;2:1109-1111
2. Howden C, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8
3. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J Am Med Assoc* 1994;272:65-69
4. European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of

- Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997;41:8-13
5. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1-12
 6. 대한 *H. pylori* 연구회. 한국인에서의 *Helicobacter pylori* 감염의 진단 및 치료. 대한소화기학회지 1998;32:275-289.
 7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167-180
 8. Valle J, Kekki M, Sipponen P et al. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 1996;31:546-50
 9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-40
 10. van der Hulst RWM, ten Kate FJW, Rauws EAJ, et al. The relation of cagA and long-term sequelae of gastritis after succesful cure of *Helicobacter pylori*: a long-term follow-up study. Gastroenterology 1998;114:A318(Abstract)
 11. Uemura N, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:819-27
 12. Sung JJY, Lin SR, Ching JYL, et al. Atrophy and intestinal meaplasia one year after cure of *Helicobacter pylori* infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology 2000;119:7-14
 13. Graham DW, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology 1992;102:493-496