

## *Helicobacter pylori*와 위·십이지장궤양의 치료

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 종 국

### Eradication of *Helicobacter pylori* Infection in the Treatment of Peptic Ulcer Disease

Jong Guk Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

오늘날 궤양치료에 있어 주되는 임상적 문제점은 치유에 있는것이 아니라 궤양의 재발을 막는데 있다. 궤양의 재발은 산의 분비를 억제하거나 중화시키는 치료로써 억제 가능하다. 그런데 Bismuth subcitrate나 antibiotics처럼 산분비에 영향을 미치지 않는 약물이 궤양의 재발을 효과적으로 예방할 수 있다. 즉 *H. pylori* 감염을 저하시키거나 제거함으로써 궤양의 재발을 현저하게 낮추고 *H. pylori*를 eradication함으로써 궤양재발의 문제점이 없어진다고 보고있다. 최근 연구결과에 의하면 *H. pylori*의 eradication이 잘 된 경우 궤양발생율이 극적으로 저하되었고 재발된 궤양의 경우 *H. pylori* 감염을 수반하고 있었다. *H. pylori*를 killing한다는 것은 감염의 eradication과는 같은 의미가 아니다. Killing은 쉬우나 eradication은 아주 어렵다. 치료직후 *H. pylori*가 발견되지 않는다고 해

서 세균의 감염이 eradication되었다고는 할 수 없다. 세균의 감염이 치유되었다고 생각되는 환자들을 경과 관찰 하였을때 단지 억제되어 있다가 다시 완전한 재발상태가 되는 경우가 있는데 이 경우 항생제요법이 실패하였다 볼 수 있으며 그 이유로서 Table 1의 경우를 생각할 수 있다. 치료가 성공하기 위해서는 처방대로 철저하게 약물을 복용하는 일이 가장 중요하다 할 수 있다. *H. pylori* 감염의 eradication 평가는 현재 경험적, 인위적 기준에 따라 내려지고 있다. 즉 치료(약물투여)가 끝난후 1개월 만에 *H. pylori*가 발견되지 않아야 한다. *H. pylori* eradication의 기준은

Table 2. *H. pylori*의 Eradication의 Criteria

## Clinical

1. 십이지장궤양이나 위궤양의 재발이 없어야 한다.
2. 십이지장궤양이나 위궤양의 발생위험이 Control population보다 낮아야 한다.

## Laboratory

## Noninvasive

1. Anti-*H. pylori* antibodies(IgG antibodies to HM-CAP)의 titer가 지속적인 하락상을 보일것.
2. Urea breath tests가 지속적으로 negative일것.

## Invasive

1. 최소한 위점막의 두점생검(적어도 한점생검은 전정부에서 할 것)에서 배양하여 세균이 없어야 함.
2. 특이한 염색법을 이용한 위점막 생검 조직(적어도 한점생검은 전정부에서 할 것)검사상 세균의 존재가 없어야 함.
3. 위점막 조직소견이 정상적인 상태로 되고 poly-morphonuclear infiltration이 없어져야 함.

Table 1. 항생제 요법의 실패요인

Bacterial resistance
Organism not sensitive in vivo
Antimicrobial unable to penetrate to site of bacterium
Stationary state(no multiplication)
Presence of binding proteins
Anaerobic environment
Presence of inactivating enzymes
Drug interactions
Patient compliance
Drug distribution and concentration
Duration of therapy
Acidic PH

**Table 3. Anti-*H. pylori* 치료에 주영향을 미치는 요소**

Formulation (tablet, liquid, colloid, granule 등)
식사와 함께 복용
약물투여의 빈도
항생제의 용량
Bismuth salts (e.g., citrate, nitrate, salicylate)
치료기간
PH를 증가 시키는 병용치료(e.g., omeprazole)
Mucolytics의 투여

invasive, noninvasive, clinical criteria가 있는데 그 구체적 기준은 Table 2와 같다.

*H. pylori*의 치료에는 난점이 있다. 즉 복용한 항생제의 효력을 빠르게 없애는 위내의 높은 산성 환경이 어려운 상황을 초래하는데 *H. pylori*는 위속의 점액층 아래에 살고 있다. 이러한 연유로 *in vivo*와 *in vitro*에서의 항생제투여효과가 다르게 나타난다. 항생제요법은 경험에 의하여 실시되고 있으며 많은 약물들을 여러가지 combination으로 사용하고 있다. 즉 metronidazole, tetracycline, amoxicillin, clarithromycin, bismuth compound, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, proton-pump inhibitors 등의 약물을 여러 combination으로 사용한다. 약물치료에 있어서 간과해서는 안될점은 약의 효능, compliance, 부작용 및 비용을 항상 염두에 두어야 한다는 것이다. 치료의 효능에 영향을 미치는 요소들로서 Table 3에 명시되어 있다.

위속에 있는 위액의 volume이 비교적 적기 때문에 고농도의 항생제가 직접 감염부위에 도달할 수 있는 장점이 있다. 복용하는 약물의 형태가 매우 중요하다. Capsule은 위점막의 주름사이에 끼어서 약물을 국소적으로 배출하며 tablet은 위속에 용해되어 더 우수하게 분포상황을 만들어 낼 수가 있다. 액체성분의 약물은 위속에서의 분포효과는 우수하나 위로부터 빨리 배출되기 때문에 저장효과가 없다. 약물의 용해度 역시 중요한 역할을 하는데 산성환경에서는 용해도가 현저하게 떨어진다.

위속에서의 두가지 중요한 요소는 위배출과 산도이다. 공복상태의 환자에게 약물을 투여하면 약물이 위속에서 용해되거나 분포되기 전에 小腸으로 내려가 버리기 때문에 약효를 기대하기가 어렵다. 위속에 음식

물이 있으면 위배출을 지연시킴으로써 약물의 분포효과가 극대화되고 위산을 완화시킬 수 있다. 식사와 함께 약물을 복용하면 위속에 오래 남아있게 되고 위가 음식물을 갖고 쉬는 운동을 할때 약물의 분포상태가 좋아지게 된다. Bismuth제제를 공복시에 투여하였을때의 치료효과는 식사와 함께 투여하였을때와 비교하여 훨씬 떨어졌다. 식사와 함께 투여할때의 한가지 단점은 음식물의 성분과 상호작용을 하여 약효가 떨어질 수가 있다는 점이다. 그러나 식사를 함으로써 위의 표면세포의 desquamation을 야기하고 점액을 분비시켜 더 많은 세균이 약물에 노출되고 세균이 고농도의 약물에 노출되는 장점이 있다.

항생제의 효과는 mucolytics나 antisecretory drug와 함께 병용함으로써 증강될 수 있다. Antisecretory drug의 사용은 위내부의 분비물의 양을 감소시키고 (항생제의 농도를 증가시킴) 위내의 산도를 저하시키는 (항생제의 효능을 증가시킴) 이점이 있고 antisecretory drug(proton pump inhibitor)의 직접적인 항생제 효과도 기대할 수 있다.

한 종류의 항생제만 사용하는 경우(monotherapy) 치료성적이 좋지않다(eradication rate가 저하됨). 전문가들에 의하여 항생제의 여러가지의 combination이 연구되었고 효과적인 치료방법이 발견되었다. Combination therapy에 대한 첫 시도로서 amoxicillin과 bismuth(De-Nol)가 사용되었는데 효과는 기존요법보다 더 좋았으나 만족할만한 것이 되지 못하였다. 결핵치료時의 drug combination에 착안하여 triple therapy가 시도되기에 이르러 과거의 치료법보다 더 우수한 결과를 얻을 수 있었다. 맨 처음 성공적인 치료효과를 거둔 triple therapy는 tetracycline, metronidazole, bismuth제의 병용치료였다. 90%이상의 치료율을 보여주었다. Bismuth salt는 *H. pylori*의 감염을 eradication할 수 있는 치료제의 중요구성요소이다.

Bismuth는 효과적인 항생제이며 약물에 대한 resistance가 생기지 않고 bismuth와의 병용치료로써 antibiotic resistance를 저하시킬 수 있다. Bismuth제제의 가장 흔한 부작용은 변비와 black stool이다. Metronidazole의 가장 흔한 부작용은 오심, 구토, 두통, metallic taste등이 있고 bismuth, metronidazole, amoxicillin 또는 tetracycline의 triple

therapy의 가장 많은 부작용은 오심, 구토, 설사, 피부발진, 복통, metallic taste 등이다. 다른 종류의 성공적인 triple therapy로서 tetracycline대신 amoxicillin을 사용하거나 metronidazole대신 clarithromycin이나 azithromycin을 사용한다. amoxicillin과 metronidazole의 병용이나 amoxicillin과 clarithromycin의 병용 또한 효과적이다. Omeprazole과 amoxicillin의 병용요법으로 80% 이상의 eradication rate가 보고되고 있다.

**Table 4. *H. pylori* 감염의 치유에 미치는 Compliance의 영향 (eradication rate, percentage)**

Group	Percentage of medications taken		
	All	≥ 60%	< 60%
Duodenal ulcer	90	97	75
Gastric ulcer	91	91	33

**Table 5. 항생제 치료의 Guideline**

Patient status	<i>H. pylori</i> negative	<i>H. pylori</i> positive
Asymptomatic(no ulcer)	No	No
Nonulcer dyspepsia	No	No
Gastric ulcer	No	Yes
Duodenal ulcer	No	Yes

항생제 특히 metronidazole과 같은 nitroimidazole에 대한 resistance가 중요한 문제가 되는데 이것이 치료의 실패의 한 이유가 된다. Metronidazole에 대한 resistance는 세계적인 것이며 저개발국에서 40~50%로 가장 높은 비율을 보이고 있다. One-drug regimen은 antimicrobial resistance를 증가시키므로 사용해서는 안된다. 치료에 실패하는 가장 흔한 이유 중의 하나는 처방대로 약물복용을 하지 않는데 있다. Table 4에서 이에 대한 연구결과를 볼 수 있다.

*H. pylori*를 eradication시킬 수 있는 치료기간에 관한 많은 연구결과를 보면 다량의 항생제 1회 복용으로 부터 8주까지 다양하나 가장 많이 사용되는 치료기간은 2주간이다.

*H. pylori* 감염치료는 이 세균에 감염되어 있다고

**Table 6. 항생제 병용요법의 실패**

Therapy	HP Drug 1	HP Drug 2	HP Drug 3	Notes	Success
Triple	tetracycline Hcl 500mg q.i.d.	metronidazole 250mg t.i.d.	bismuth subsalicylate 2tablets q.i.d.	with meals for 14days + an antisecretory drug	>90%
Triple	tetracycline Hcl 500mg q.i.d.	clarithromycin 500mg t.i.d.	bismuth subsalicylate 2tablets q.i.d.	with meals for 14days + an antisecretory drug	>90%
Triple	amoxicillin 500mg q.i.d.	clarithromycin 500mg t.i.d.	bismuth subsalicylate 2tablets q.i.d.	with meals for 14days + an antisecretory drug	>90%
Triple	amoxicillin 500mg q.i.d.	metronidazole 250mg t.i.d.	bismuth subsalicylate 2tablets q.i.d.	with meals for 14days + an antisecretory drug	>80%
Dual	clarithromycin 250mg b.i.d.	metronidazole 500mg b.i.d.	omeprazole 20mg b.i.d.	for 7 to 14 days	>90%
Dual	amoxicillin 750mg t.i.d.	clarithromycin 500mg t.i.d.		with meals for 14 days + an antisecretory drug	>90%
Dual	amoxicillin 750mg t.i.d.	metronidazole 500mg t.i.d.		with meals for 14days + an antisecretory drug	>85%
Dual	clarithromycin 500mg t.i.d.	omeprazole 400mg t.i.d.		with meals for 14 days	70-80%
Dual	amoxicillin 750mg t.i.d.	omeprazole 40mg t.i.d.		with meals for 14 days	>90%

해서 모든 경우 적용되는 것은 아니다. Nonulcer dyspepsia 환자의 경우 감염되어있다 하더라도 치료의 indication이 되지 않으며 소화성 궤양이 없고 아무런 증상을 호소하지 않으면서 감염이 되어있는 경우 미래의 궤양을 예방하기 위해서 또는 위암의 발생율을 저하시키기 위하여 예방적 항생제 투여를 하여야 할 근거도 아직 없다. 그러므로 현재 궤양이 없을 경우 *H. pylori* 감염의 진단과 치료를 꼭 실시하여야 할 이유는 없다. 소화성궤양 환자에서의 *H. pylori* 치료時 유의점은 환자에게 유익한 점(재발율의 감소)과 위험요

소(약물의 부작용, antibiotic resistance)를 염두해 두어야 하며 *H. pylori*에 감염된 위궤양이나 십이지장궤양 환자는 궤양이 처음 발병된 경우이건, 재발된 경우이건 간에 모두 항생제 치료를 받아야 한다. 궤양 치료는 치유와 예방효과가 우수하여야 하는데 anti-*H. pylori* 치료는 궤양재발을 예방하는데 주 목적이 있다. 세균의 eradication으로 재발율은 1년에 10%이하로 감소될 수 있다(Table 5).

끝으로 *H. pylori* 감염치료에 대한 항생제 병용요법을 참고로 제시하면 다음과 같다(Table 6).