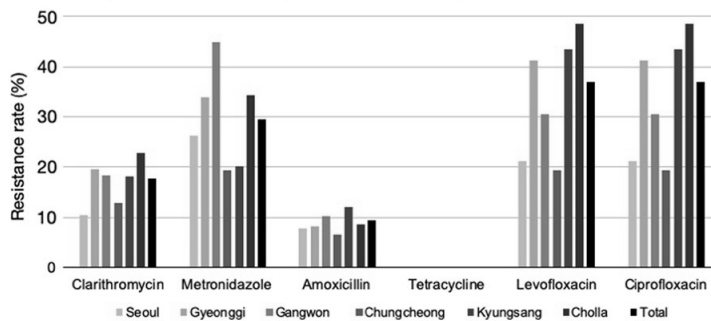


# 헬리코박터 1-2차 제균치료 실패 후 치료전략

서울아산병원 소화기내과  
이 정 훈

## 얼마나 치료에 실패할까?

| 1차 치료 | 성공률 | 2차 치료 | 성공률 | 1,2차 모두 실패율 |
|-------|-----|-------|-----|-------------|
| PAC   | 70% | PBMT  | 80% | 6%          |
| PAC   | 80% | PBMT  | 90% | 2%          |



## 얼마나 치료에 실패할까?

| 1차 치료         | 성공률 | 2차 치료 | 성공률    | 1,2차 모두 실패율 |
|---------------|-----|-------|--------|-------------|
| PAC           | 70% | PBMT  | 80%    | 6%          |
| PAC           | 80% | PBMT  | 90%    | 2%          |
| 맞춤치료(DPO-PCR) | 90% | ***   | 80%    | 2%          |
| 경험적치료         | 85% | ***   | 80-90% | 1.5-3%      |

본 진료지침에서는 DPO-PCR을 이용하여 클래리스로마이신 내성 여부를 확인한 후, 내성이 있으면 비스무트 4제요법 또는 메트로니다졸 포함 3제요법, 내성이 없으면 클래리스로마이신 포함 3제요법 또는 순차치료 등을 사용한 국내 맞춤 치료 연구 결과들을 분석하였다. Medline, EMBASE,

Korean J Gastroenterol Vol. 86 No. 3, 156-192

## 우선, 정말 치료에 실패한 것일까요?

- urea breath test (UBT)
- rapid urase test (RUT)
- HplgG serology

## 위양성 UBT 기전

- 1) 위 내 *H. pylori*가 아닌 urease 양성균
- 2) 구강 인두 상재균
- 3) 부분 위절제술 상태
- 4) Cut-off value gray zone

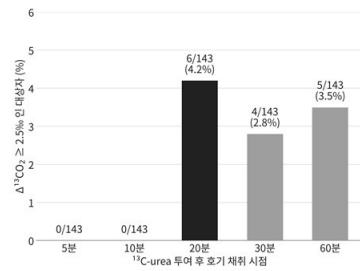
## UBT: non-Hp urease producing bacteria

- n=102, 제균 치료 후 구강 및 위에서 culture 진행
- UBT(+) but [RUT(-) and culture(-)] : 4%
- urease 생산균: *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *S. aureus*
  - 이 균들의 in vitro urease activity는 *H. pylori* 보다 약하며, 산성 환경에서 억제됨.
  - in vitro urease activity와 UBT 결과값과 상관 관계 없음.  
→ 이 균들이 UBT 위양성의 원인이라는 해석에 주의!

*Journal of Medical Microbiology* (2008), 57, 814–819

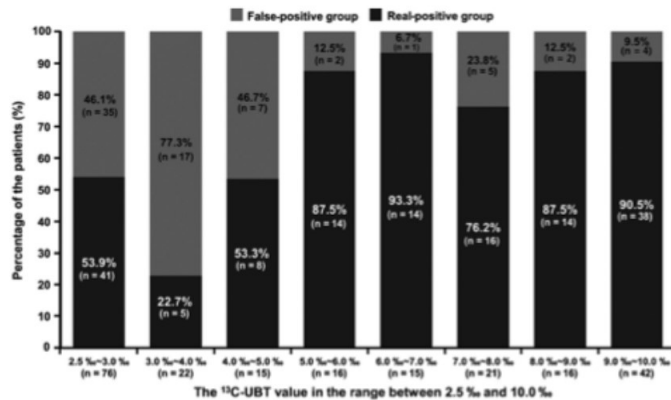
## UBT: 부분 위절제술 상태

- 저산 상태 → non-*H. pylori* urease producing bacteria 증가 가능성
- 빠른 배출 → 장내 세균의 urea 분해



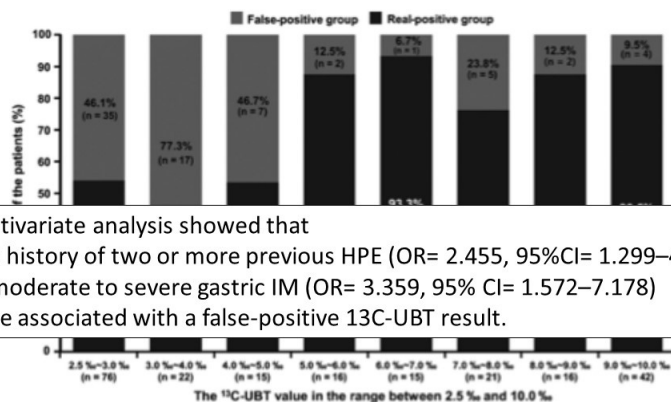
*J Cancer Prev* 2014;19:309-317  
*J Gastroenterol Hepatol* 21:744-7

## UBT: Cut-off value gray zone



*Helicobacter* 2015;20(3):159-68.

## UBT: Cut-off value gray zone



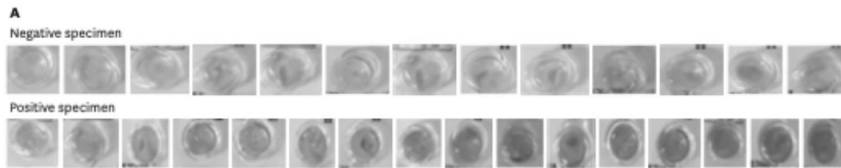
Multivariate analysis showed that

- 1) a history of two or more previous HPE (OR= 2.455, 95%CI= 1.299-4.641)
  - 2) moderate to severe gastric IM (OR= 3.359, 95% CI= 1.572-7.178)
- were associated with a false-positive 13C-UBT result.

*Helicobacter* 2015;20(3):159-68.

## RUT 위양성

- 판정 타이밍
  - 너무 일찍 판정하면 위음성이 문제, 너무 늦게 판정하면 위양성이 문제
- 색깔 변화 판정 객관성 문제



*J Korean Med Sci. 2022 Jul 25;37(29):e227*

## 제균 후 *H. pylori* IgG Serology 에 대한 고찰

### 1. 빠른 감소

대부분 제균 3개월 후 IgG가 50% 이상 감소 (증례: 4개월 만에 >200 → 78.2)

Koizumi 2003

### 2. 감소폭은 점막 상태에 좌우

위축이 심할수록 느리고 적게 감소. 제균 전후 6년 비교 시 위암 발생군에서 감소폭이 작음

Adachi 2020; Kodama 2019

### 3. 혈청음전은 오래 걸림

대부분 18개월 내 유의하게 감소하나 음전은 45%에 그침 → 음전 여부로 제균 판정 불가

Lee JH 2008

### 4. 재감염 반영 지연

새로 감염되어도 IgG 수치에 반영되기까지 수개월이 필요

*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2021;21:287-299*

Korean J Gastroenterol Vol. 86 No. 3, 156-192  
https://doi.org/10.4166/kjg.2026.040  
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

GUIDELINE | Upper GI Tract

KjG

## 한국인에서 근거 기반의 헬리코박터 파일로리 진단 및 치료 임상진료지침 개정안 2025

방창석<sup>1</sup>, 강승주<sup>2</sup>, 임현철<sup>3</sup>, 김승한<sup>4</sup>, 이문원<sup>5</sup>, 남수연<sup>6</sup>, 태정현<sup>7</sup>, 김성은<sup>8</sup>, 김승영<sup>9</sup>, 정혜경<sup>7</sup>, 김범진<sup>10</sup>, 최미영<sup>11</sup>,  
정훈용<sup>12</sup>, 김병욱<sup>13</sup>, 대한상부위장관·헬리코박터학회

## 1,2차 모두 실패 후 대책은?

- 지침 9-2. 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 또는 2차 제균치료로 비스무트 4제요법에 실패한 경우, 리파부틴 3제요법 또는 이전에 사용하지 않은 항생제를 포함하여 비스무트와 병용하는 요법을 고려할 수 있다. 또한 지역별 항생제 내성을 고려하여 레보플록사신 3제요법이나 4제요법을 제한적으로 시도해 볼 수 있다.
- 지침 9-3. 두 번 이상의 제균 치료에 실패한 경우, 항생제 감수성 검사에 기반한 맞춤 치료가 가능한 헬리코박터 파일로리 전문기관에 의뢰하는 것을 제안한다.

## 항생제 감수성 기반 맞춤치료



## Rifabutin 부작용 (국외 보고들 리뷰)

Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory H. pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:209-221.

**22%**

H. pylori 연구 평균 AE 발생률

**~30%**

비-H. pylori 적응증 AE 발생률  
결핵, MAC 등 장기 투여

**1.5-3%**

골수독성 (보고한 연구 기준)  
일부 연구 10%, 25%

**골수독성: 가장 중요한 부작용**

빈도 드물. 대부분의 H. pylori 연구에서는 보고 없음. 보고된 연구 1.5-3%, Canducci 10%, Gisbert(3차) 25%

**위험인자 고용량(600 mg/일)·장기 투여 시 혈신 혼합**

경과 전례 수일 내 자연 회복 (1례는 중단 후 WBC 정상화까지 15일). 일부 발열 동반. 감염 등 불량 결과 보고 없음

**우려 중증 백혈구감소·혈소판감소 보고 예 있음**

모니터링 전례 정기 CBC 권고(일부 저자) vs 실용적 접근: 발열·전신독성 징후 시 CBC

### 용량·기간과 부작용

- 용량 의존성:  $\geq 450 \text{ mg/일} > 300 \text{ mg/일} > 150 \text{ mg/일}$  순으로 AE 증가
- 12-14일 요법은 10일과 효과 비슷하나 AE 증가 가능성 → 권장 기간 10-12일, 용량 300 mg/일

그 외 우려: 고가 약제, 결핵 유행률 높은 지역에서 광범위 사용 시 M. tuberculosis 내성 우려 → 저자들은 3회 실패 후 4차 요법으로 제한을 제안

## 리파뷰틴: 국내 RCT, 3차 요법

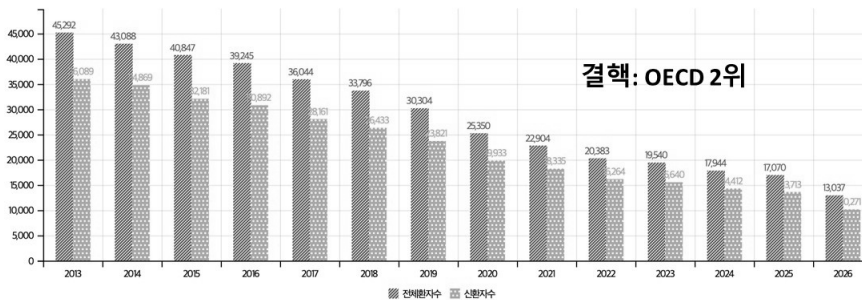
|               | Group A (n=32)<br>표준용량 PPI | Group B (n=27)<br>고용량 PPI |
|---------------|----------------------------|---------------------------|
| Lansoprazole  | 30 mg bid<br>(60 mg/일)     | 60 mg bid<br>(120 mg/일)   |
| Amoxicillin   | 1.0 g tid                  | 1.0 g tid                 |
| Rifabutin     | 150 mg bid                 | 150 mg bid                |
| 기간            | 7일                         | 7일                        |
| ITT (p=0.051) | 78%                        | 96%                       |
| PP (p=0.047)  | 81%                        | 100%                      |

| 부작용, n (%)            | A (n=32) | B (n=27) |
|-----------------------|----------|----------|
| Epigastric pain       | 3 (9.3)  | 1 (3.7)  |
| Epigastric discomfort | 2 (6.2)  | 1 (3.7)  |
| Nausea                | 1 (3.1)  | 1 (3.7)  |
| General weakness      | 1 (3.1)  | —        |
| Urine color change    | 1 (3.1)  | —        |
| Sleepy                | 1 (3.1)  | —        |
| Lip discomfort        | 1 (3.1)  | —        |

*Helicobacter* 2014; 19:455-461

## 리파뷰틴: AMC data

- rifabutin resistance\* rate = 0.8% (14/1792)



\*MIC ≥ 0.25 µg/mL

*Helicobacter*, 2025; 30:e70011

## 리파뷰틴 내성 Hp와 결핵력

- rifabutin resistance rate = 0.8% (14/1792)
- rifabutin-R의 29%는 결핵치료력이 있었으나, rifabutin-S는 3%만 결핵치료력이 있었음 → 결핵환자에서는 리파뷰틴 제균치료가 잘 안 들을 가능성
- rifabutin-R의 71%는 MDR Hp, rifabutin-S에서는 37% → 리파뷰틴 내성인 경우는 제균치료가 실패 가능성이 매우 높을 것 같음

*Helicobacter*, 2025; 30:e70011

## 리파뷰틴 치료 성적

- rifabutin resistance rate = 0.8% (14/1792)
- 치료 받은 환자=45명
  - 1차 4.4% / 2차 17.8% / 3차이상 77.8%
  - 성공률 68.9% (ITT) / 73.8% (PP)
- adverse events 19명 (42.2%)
  - 모든 환자에서 mild degree Sx 이었고 이로 인해 복약을 중단한 사람 없었음.
  - GI 증상 15명 / 전신증상\* 6명 / 골수억제 0명 / 알러지 1명

\*headache, dizziness, fatigue, myalgia.

*Helicobacter*, 2025; 30:e70011

## 리파뷰틴 치료의 실제

- 치료 받은 환자=45명
- 대부분(44명) 다제 내성균
- 대부분(44명) 리파뷰틴 감수성
- 다양한 조합 시도

| Treatment regimen | CLR  | MDZ | AMX   | RFB   | Eradication result |
|-------------------|------|-----|-------|-------|--------------------|
| 1 RFB AMX         | 32   | 32  | 0.5   | 0.008 | Fail               |
| 2 RFB AMX         | 16   | 64  | 0.008 | 0.008 | Success            |
| 3 RFB AMX         | 16   | 64  | 0.06  | 0.008 | Success            |
| 4 RFB AMX         | 16   | 32  | 0.25  | 0.008 | Success            |
| 5 RFB AMX         | 8    | 128 | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 6 RFB AMX         | 64   | 64  | 0.003 | 0.008 | Success            |
| 7 RFB AMX         | 8    | 128 | 0.5   | 1     | Fail               |
| 8 RFB AMX         | 16   | 64  | 0.006 | 0.008 | Fail               |
| 9 RFB AMX         | 64   | 128 | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 10 RFB AMX        | 32   | 128 | 0.25  | 0.008 | Fail               |
| 11 RFB AMX        | 8    | 16  | 0.125 | 0.008 | Success            |
| 12 RFB AMX        | 8    | 128 | 0.016 | 0.008 | Follow-up loss     |
| 13 RFB AMX        | 16   | 64  | 0.25  | 0.008 | Success            |
| 14 RFB AMX        | 16   | 128 | 0.125 | 0.008 | Success            |
| 15 RFB AMX        | 8    | 1   | 0.016 | 0.008 | Success            |
| 16 RFB AMX        | 16   | 16  | 0.03  | 0.008 | Success            |
| 17 RFB AMX        | 16   | 128 | 0.5   | 0.008 | Fail               |
| 18 RFB AMX        | 32   | 128 | 0.016 | 0.008 | Follow-up loss     |
| 19 RFB AMX        | 32   | 128 | 0.06  | 0.008 | Success            |
| 20 RFB AMX        | 32   | 128 | 2     | 0.008 | Fail               |
| 21 RFB AMX TET    | 128  | 64  | 0.25  | 0.008 | Fail               |
| 22 RFB AMX TET    | 0.06 | 16  | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 23 RFB AMX TET    | 8    | 64  | 0.03  | 0.008 | Success            |
| 24 RFB AMX TET    | 16   | 64  | 0.03  | 0.008 | Success            |
| 25 RFB AMX TET    | 8    | 16  | 0.125 | 0.008 | Fail               |
| 26 RFB MDZ TET BI | 16   | 64  | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 27 RFB MDZ TET BI | 16   | 64  | 1     | 0.008 | Success            |
| 28 RFB TET BI     | 32   | 64  | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 29 RFB TET BI     | 128  | 16  | 2     | 0.008 | Success            |
| 30 RFB TET BI     | 16   | 64  | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 31 RFB TET BI     | 32   | 1   | 0.03  | 0.008 | Success            |
| 32 RFB TET BI     | 32   | 128 | 4     | 0.008 | Fail               |
| 33 RFB TET BI     | 32   | 64  | 0.125 | 0.008 | Success            |
| 34 RFB TET BI     | 4    | 32  | 0.03  | 0.008 | Success            |
| 35 RFB TET BI     | 16   | 128 | 0.25  | 0.008 | Success            |
| 36 RFB TET BI     | 32   | 128 | 0.06  | 0.008 | Success            |
| 37 RFB AMX TET BI | 16   | 64  | 0.03  | 0.008 | Success            |
| 38 RFB AMX TET BI | 16   | 128 | 0.06  | 0.008 | Success            |
| 39 RFB AMX TET BI | 16   | 16  | 0.25  | 0.008 | Fail               |
| 40 RFB AMX TET BI | 16   | 128 | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 41 RFB AMX TET BI | 16   | 128 | 2     | 0.008 | Success            |
| 42 RFB TET        | 16   | 64  | 0.25  | 0.008 | Success            |
| 43 RFB TET        | 8    | 32  | 0.03  | 0.008 | Fail               |
| 44 RFB AMX BI     | 8    | 64  | 0.5   | 0.008 | Success            |
| 45 RFB AMX BI     | 32   | 64  | 0.06  | 0.008 | Fail               |

*Helicobacter*, 2025; 30:e70011

## 변형된 비스무트 4제요법 (mBQT)

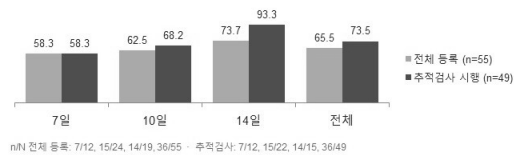
- BQT에서 metronidazole, tetracycline 대신 다른 항생제
  - amoxicillin, levofloxacin, minocycline...
- 기존 BQT 실패 시 mBQT?
- BQT vs mBQT 연구들 (중국)

| mBQT(대체 항생제)                     | 대상   | 제균율 ITT:mBQTvs BQT                     | 부작용:mBQTvs BQT                  |
|----------------------------------|------|----------------------------------------|---------------------------------|
| PALB: PPI + B + A + levofloxacin | 2-3차 | 83.0% (117/141) vs 88.1% (126/143), NS | 5% vs 22.4% (BQT유의 ↑)           |
| PAMB: tetracycline → amoxicillin | 3차   | 88.5% (138/156) vs 87.2% (136/156), NS | 중등도 이상 14.7% vs 26.9% (p=0.008) |
| tetracycline → minocycline       | 3차   | 88.0% (162/184) vs 88.6% (163/184), NS | 차이 없음                           |

Scand J Gastroenterol 2015;50:1185-1190.  
Am J Gastroenterol 2016;111:1736-1742.  
J Gastroenterol 2023;58:633-641.

## 레보플록사신

- 우리나라에서 높은 내성률
  - 2015 전국조사 (treatment naïve) 37%
  - 2015-18 경기도지방 (구제치료): 71%
- clarithromycin 및 quinolon 계 교차내성
- 3차 요법으로 레보플록사신 (부천순천향)



Korean J Gastroenterol 2016;68:260-264

## 요약

- 1,2차 제균치료에 모두 실패하는 경우는 많지는 않다.
- 2차 제균치료에 실패한 경우 정말 치료 실패인지 검토해 본다.
- 3차 치료는 배양 기반 맞춤치료를 위해 전원을 고려한다.
- 맞춤치료가 아닐 경우 여러 옵션들이 있다.