

헬리코박터 1차 제균치료: 한국에서의 최적 전략

서 론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, 이하 *H. pylori*) 감염은 만성 위염, 소화성 궤양, 위 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종 및 위선암의 원인이다.¹ 제균 치료는 이러한 질환의 위험을 감소시키므로 위암 예방과 소화성 궤양의 재발방지 관리에서 중요하다.² 그러나 국내 제균 성공률은 지속적으로 감소하였다.³

2020년에 개정된 대한상부위장관·헬리코박터학회의 진료지침은 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), 클레리스로마이신(clarithromycin), 아목시실린(amoxicillin)으로 구성된 클레리스로마이신 포함 3제요법 14일 치료를 1차 경험적 치료로 권고하였다. 현재 이 요법의 제균 성공률은 intention-to-treat(ITT) 분석에서 66.9%로, 1차 치료 권고 기준인 ITT 80%에 미달한다.^{4,5} 제균 성공률 저하의 주된 원인은 항생제 내성의 증가이다. 2017-2018년 전국 배양 기반 조사에서 클레리스로마이신 내성률은 17.8%였으나,⁶ 2021-2023년 전국 레지스트리 자료에서는 배양 기반 33.3%로 상승하였다.⁴ 이는 국제 지침이 경험적 3제요법을 권고하지 않는 기준인 15%를 상회한다.⁴

제균 실패는 항생제 내성만으로 설명되지 않는다. 항생제의 병용 근거, 투여 빈도, 위 내 산도(intragastric pH), 약제의 투여 시점과 같은 약리학적 요인이 제균율에 영향을 미치나, 이들 요인은 임상에서 상대적으로 덜 고려된다. 한편 내성의 발생과 확산 양상은 내성 돌연변이가 수반하는 적합도 비용(fitness cost)으로 설명할 수 있다. 내성 돌연변이는 대체로 항생제가 없는 환경에서 세균의 증식과 경쟁 능력을 감소시키며, 이 비용의 크기는 내성의 출현 빈도, 유지 정도, 그리고 항생제 압력이 감소하였을 때의 회복 속도와 관련된다.⁷

본 발표에서는 제균 치료의 약리학적 요인과 항생제 내성의 적합도 비용을 정리하고, 이를 바탕으로 국내 헬리코박터 1차 제균치료의 최적 전략에 대해 기술하였다.

본 론

1. 항생제 병용의 약리학적 근거

제균 치료에는 두 가지 이상의 항생제를 병용한다. 단일 항생제 요법의 제균율이 낮은 이유는 다음과 같다. 첫째, 위 점막의 세균 부하(bacterial load)가 크므로 이렇게 큰 세균 집단에서는 어떤 항생제든 그 약제에 이미 내성을 지닌 소집단(subpopulation)이 통계적으로 존재할 가능성이 높으며, 단일 약제는 감수성 균만 사멸시키고 이 내성 소집단을 오히려 선택·증폭시킨다(inoculum effect).⁸ 둘째, 산성의 위 내강 환경이 약물을 화학적으로 분해하고 세균을 대사적 정지 상태로 묶어 단일 약제의 살균력을 떨어뜨린다.⁹ 셋째, 그 결과 획득 내성(acquired resistance)이 발생하여 치료 자체가 내성을 만들어내는 역설이 발생한다.⁸

조합요법의 원리는 단순히 살균력을 더하는 데 있지 않고, 서로 다른 약제가 상대의 내성 소집단을 제거하는 상호 돌연변이 억제(mutual mutant suppression) 효과에 있다. 작용 기전이 서로 다른 두 약제를 병용하면, 약제 A에

내성인 균도 약제 B에는 여전히 사멸한다. 두 약제 모두에 내성을 지닌 균이 존재할 확률은 각 약제에 대한 내성 빈도의 곱이 되므로(예: $10^{-7} \times 10^{-8} = 10^{-15}$), 아무리 큰 세균 집단이라도 이중 내성 균은 사실상 존재할 확률이 낮다. 이는 결핵이나 인간면역결핍바이러스 치료에서 확립된 다제 병용의 원리와 동일하며, 제균 치료가 항상 최소 2제 이상의 항생제를 요구하는 근본 이유이다.

이러한 상호 억제제는 병용 약제가 서로 다른 표적에 작용하고 교차 내성이 없을 때 성립한다.⁷ 아목시실린은 페니실린결합단백(penicillin-binding protein, PBP) 1A에 결합하여 세포벽 합성을 억제하고, 클레리스로마이신과 테트라사이클린(tetracycline)은 각각 50S와 30S 리보솜에 결합하여 단백질 합성을 억제하며, 메트로니다졸(metronidazole)은 환원된 활성 대사물이 DNA를 손상시키고, 레보플록사신(levofloxacin)은 DNA gyrase를, 리파부틴(rifabutin)은 RNA polymerase를 억제한다.⁸ 표적이 서로 겹치지 않으므로 한 약제의 내성이 다른 약제의 효과를 훼손하지 않으며, 살균 효과는 상가적(additive) 또는 상승적(synergistic)으로 나타난다. 이것이 내성이 극히 드문 amoxicillin을 근간(backbone)으로 하고 여기에 두 번째 약제를 추가하는 조합의 논리적 근거이다.

조합의 구성만큼 중요한 것이 각 약제의 투여 방식인데, 항생제의 투여 빈도는 살균 동태에 따라 결정된다. 아목시실린을 포함한 β -lactam 계열은 시간 의존성(time-dependent) 살균을 보이며, 살균 효과는 유리 약물 농도가 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 초과하는 시간의 비율(%T>MIC)과 관련되고, 항생제 투여 후 효과(post-antibiotic effect)가 거의 없다. 아목시실린의 혈장 반감기는 약 1시간으로 짧아, 하루 2회 투여로는 충분한 %T>MIC를 확보하기 어렵고 하루 3-4회 분할 투여가 %T>MIC 확보에 유리하다.¹⁰ 반면 fluoroquinolone 계열은 농도 의존성(concentration-dependent) 살균을 보여 살균 효과가 최고 농도와 최소억제농도의 비(C_{max}/MIC)에 좌우되며, 항생제 투여 후 효과(post-antibiotic effect)가 뚜렷하여 혈중 농도가 최소억제농도 아래로 떨어진 뒤에도 살균 작용이 일정 시간 지속된다. 따라서 같은 1일 총량이라면 여러 번으로 나누어 낮은 농도를 오래 유지하는 것보다, 한 번에 투여하여 높은 최고 농도를 만드는 것이 유리하다. 레보플록사신을 1일 500 mg 1회로 투여하는 것은 이러한 약력학에 근거한다. 즉 아목시실린은 나누어 투여하고 레보플록사신은 모아서 투여하는 것이 각각의 살균 동태에 부합하며, 약제의 종류와 무관하게 모두 하루 2회로 처방하는 방식은 이 차이를 반영하지 못하고, 조합을 올바르게 구성하고도 투여 빈도로 인해 실패할 수 있다.

다만 농도 의존성 약제라고 하여 모두 1회 투여가 유리한 것은 아니다. 농도 의존성은 다시 두 가지로 나뉜다. 레보플록사신은 최고 농도(C_{max}/MIC)가 살균을 좌우하므로 모아서 투여하는 것이 유리하나, 메트로니다졸은 1일 총 노출량(AUC/MIC)이 살균을 좌우하므로 1일 총량만 확보되면 투여 횟수는 제균 성적에 영향을 미치지 않는다. 메트로니다졸을 하루 2~3회로 나누어 투여하는 것은 약력학적 요구가 아니라 회당 용량이 커질 때의 오심과 금속 미각을 줄이기 위한 것이다. 실제로 1일 총량 1,500 mg을 750 mg 하루 2회로 투여한 경우와 500 mg 하루 3회로 투여한 경우의 제균율에는 차이가 없었다.¹¹ 즉 투여 횟수를 정할 때에는 시간 의존성인지 농도 의존성인지에 더하여, 농도 의존성이라면 최고 농도와 총 노출량 중 무엇이 살균을 좌우하는지를 함께 고려해야 한다. 각 약제의 약리학적 특성은 표 1과 같다.

표 1. *Helicobacter pylori* 제균에 사용되는 주요 약제의 약리학적 특성

약제	작용 기전(표적)	살균 동태	산 안정성	투여 빈도	내성 기전
아목시실린	세포벽 합성 억제(PBP1A)	시간 의존성(%T)/MIC	불안정	하루 3-4회	PBP1A 다중 변이 (고비용, 드물)
클래리스로마이신	50S 리보솜, 단백 합성 억제	시간 의존성	불안정	하루 2회	23S rRNA 단일 점돌연변이(A2142G, A2143G) (저비용, 보상 가능)
메트로니다졸	활성 대사물의 DNA 손상	농도 의존성 (AUC/MIC, 1일 총량 의존)	안정	하루 2-3회 (1일 1,500 mg)	rdxA, frxA 변이 (가변적, 용량·기간으로 극복 가능)
테트라사이클린	30S 리보솜, 단백 합성 억제	시간 의존성	안정	하루 4회	16S rRNA 삼중 치환 (고비용, 드물)
레보플록사신	DNA gyrase 억제	농도 의존성(Cmax/MIC)	안정	하루 1회	gyrA 단일 점돌연변이 N87K, D91G/N/Y (저비용, 확산)
비스무트	대표적 작용(효소, 금속 대사, 부착)	국소 접촉 작용	국소 침전	하루 4회 또는 2회	보고되지 않음 (대표적으로 회피 불가)

PBP, penicillin-binding protein; %T/MIC, 유리 약물 농도가 최소억제농도를 초과하는 시간의 비율; MIC, minimum inhibitory concentration; rRNA, ribosomal RNA; AUC, area under the curve. 괄호 안은 내성 돌연변이가 수반하는 적합도 비용과 그에 따른 확산 양상이다. 적합도 비용의 근거 수준은 약제별로 다르며, 클래리스로마이신과 아목시실린은 *H. pylori*에서 직접 측정되었으나 레보플록사신은 다른 세균의 자료에서 추론한 것이다.

1.1. 내성을 얻는 대가로 세균이 무엇을 잃는가?

아목시실린 - (고비용, 드물)

세균이 아목시실린을 회피하려면 PBP1A를 바꿔야 하는데 (변이), 이걸 세포벽을 만드는 필수 단백질이다. 한 번의 변이로는 효과가 없고 (단일변이) 여러 군데를 바꿔야 하는데, 바꿀 때마다 세포벽이 부실해진다. 내성은 얻었지만 몸이 약해진 세균이 되기 때문에 항생제가 없는 평소에는 정상 세균에게 밀려 사라진다 (실험에서 24시간 만에 도태). 따라서 내성이 생기기 어렵고, 생겨도 확산이 잘 되지 않고 드물다.

클래리스로마이신 - (저비용, 보상 가능)

세균은 내성 획득을 위해 리보솜의 약이 붙는 자리 딱 한 군데만 바꾸면 되는데 (변이) 리보솜 전체가 망가지는 것이 아니라 살짝 모양만 바뀌는 정도라 세균이 치르는 대가가 작다. 게다가 나중에 보상 돌연변이가 생겨서 그 작은 손해마저 보상한다. 결국 정상 세균만큼 회복하기 때문에 쉽게 내성이 생기고, 잘 없어지지 않는다. 국내 내성률이 높은 이유이다.

테트라사이클린 - (고비용, 드물)

16S rRNA의 세 개의 염기(base)가 동시에 바뀌어야 진짜 내성이 된다(16S rRNA 유전자의 926, 927, 928번 위치에 있는 염기: AGA→이것이 TTC로 한꺼번에 바뀌어야 임상적으로 문제가 되는 고도 내성이 발생함. AGA926-928→TTC). 하나나 두 개만 바뀌면 저도 내성(low-level resistance)에 그쳐 테트라사이클린이 여전히 효과가 있다. 세 개가 동시에 바뀌어야 고도 내성이 된다. 세 군데가 한꺼번에 바뀔 확률은 한 군데 바뀔 확률의 곱이라 극히 낮는데, 이는 클래리스로마이신은 단 한 자리(A2142G 또는 A2143G)만 바뀌면 끝나는 것과 대조된다.

여기에 더해, 이 926-928 부위는 리보솜이 tRNA를 붙잡는 핵심 자리라 바꾸면 단백질 합성 자체가 부실해진다. 즉 확률도 낮고 대가도 크다. 이것이 테트라사이클린 내성이 드문 이유이며, 아목시실린과 같은 원리이다.

레보플록사신 - (저비용, 확산)

클래리스로마이신과 같은 구조이다. gyrA의 한 염기만 바뀌면 내성이 된다. *H. pylori*는 gyrase 말고 대체 표적이 없어서 이 한 번의 변이로 내성이 발생하며 대가도 작다. 여기에 요로감염·호흡기감염에 퀴놀론을 워낙 많이 사용하다 보니 위장약과 무관하게 내성균이 계속 선택된다. 따라서 클래리스로마이신의 현상이 그대로 발생하여 이미 내성률이 37%까지 보고되고 있고, 1차 약제로 사용하기 어렵다.

메트로니다졸 - (가변적, 용량·기간으로 극복 가능)

rdxA/frxA 변이는 약을 활성화시키는 능력을 없애는 게 아니라 떨어뜨린다. 따라서 약을 더 많이, 더 오래 주면 남아 있는 경로로 다시 효과를 보인다. 검사 결과 "내성"이라고 판단되어도 환자에서는 제균이 되는 이유이다(MIC 32 μ g/mL 이하면 비스무트 4제요법의 효과가 유효함). 결론적으로 국내 내성률이 30%가 넘는데도 비스무트 4제요법이 잘 듣는 이유가 이것이고, 시험관 내성을 그대로 믿으면 안 되는 유일한 약제이다.

비스무트 - (내성이 사실상 보고되지 않음, 다표적으로 회피 불가)

항생제는 대부분 표적이 하나라서 세균은 그 하나만 바꾸면 (변이) 약을 회피할 수 있지만, 비스무트는 다표적 물질이라 단일 변이로 회피가 불가하다.

자세한 사항은 4절에서 추가적으로 기술하였다.

1.2. 치료 기간

*H. pylori*는 증식 속도가 느리고, 위 내에서 상당수가 대사적으로 정지한 상태로 존재한다. 아목시실린과 같이 세포벽 합성을 억제하는 약제는 분열 중인 균에만 작용하므로, 투여 기간이 길수록 더 많은 균이 분열기에 들어가 약물에 노출된다. 치료 기간이 제균율을 좌우하는 약리학적 근거가 여기에 있으며, 클래리스로마이신 포함 3제요법에서 14일 요법이 7일 요법보다 우월한 것도 같은 이유로 설명된다.⁴

다만 이 논리는 내성 여부에 따라 달라진다. 감수성이 확인된 균에서는 약물이 처음부터 유효하므로 기간을 늘려 얻는 이득이 작아진다. 국내 무작위 대조 연구에서 클래리스로마이신 감수성이 확인된 경우 7일 요법으로도 충분한 제균율이 확인되었고,¹² 개정 지침도 감수성이 확인된 경우에는 클래리스로마이신 포함 3제요법 7일을, 내성이 확인된 경우에는 비스무트 4제요법 10일을 권고한다.⁴ 즉 기간은 일률적으로 늘려야 하는 변수가 아니라, 내성 정보가 없을 때 이를 보완하기 위한 수단에 가깝다. 감수성 정보를 확보하면 기간을 줄여 부작용과 항생제 노출을 함께 줄일 수 있다.

1.3. 예외로서의 고용량 이중요법: 단일 항생제는 왜 통하는가

칼륨경쟁적위산분비억제제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 또는 고용량 PPI에 아목시실린만을 병용하는 고용량 이중요법(high-dose dual therapy)은 단일 항생제를 사용하는 요법이다. 이 요법의 근거는 두 가지이다. 첫째, 강력한 산 억제제가 아목시실린의 살균 조건을 형성한다. *H. pylori*는 pH 3 부근에서 세포 분열이 정지하며, 이 상태에서는 세포벽 합성을 억제하는 β -lactam이 작용하지 않는다. pH 3.0에서는 세포벽 생합성, 세포

분열, PBP 관련 유전자를 포함한 약 400개 유전자의 발현이 감소하고 ampicillin의 살균 효과가 나타나지 않았으나, pH 4.5와 7.4에서는 살균 효과가 확인되었다.¹³ 둘째, 아목시실린 내성이 드물다. 아목시실린 내성은 PBP1A의 여러 변이가 누적되어야 발생하며, 이들 변이는 세포벽 합성 기능을 손상시켜 적합도 비용을 수반한다. 동질 유전자(isogenic) PBP1 변이주는 24시간 이내에 경쟁에서 도태되었다.¹⁴ 아시아-태평양 지역의 아목시실린 1차 내성률은 약 4%로 보고되었다.¹⁵ 따라서 다른 단일요법에서 문제가 되는 내성 소집단이 아목시실린에서는 상대적으로 적다. 다만 이 요법의 제균율은 복약 순응도와 산 억제 정도에 따라 달라지며, 용량이 부족하거나 치료 기간이 짧은 경우 제균율이 감소한다.¹⁶

다만 최근 국내 아목시실린 내성률은 전국 조사에서 9.5%로 보고되었으며,⁶ 단일기관 연구에서는 측정법과 판정 기준에 따라 8% 이상으로 보고되기도 한다.¹⁷ 이러한 상승에는 두 가지 요인이 관여한다. 하나는 실제 증가로, β -lactam 소비에 따른 선택압과 반복 제균 시도에서의 아목시실린 재사용, PBP1A 변이의 축적, 외막 및 유출펌프의 변화가 관련된다.^{8,17} 다른 하나는 측정 방법에 따른 차이로, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 기준(>0.125 mg/L)을 적용하면 MIC가 경계 부근인 균주가 내성으로 분류되며 여기에 이형내성(heteroresistance)이 더해진다. 실제로 국내 단일기관 20년 추적 연구에서 아목시실린 내성은 클래리스로마이신, 메트로니다졸, 레보플록사신과 달리 낮은 수준을 유지하였다.¹⁸ 최근의 상승은 완만한 실제 증가 위에 판정 기준·검출법의 변화가 겹친 것으로 이해하는 것이 타당하다. 8% 수준의 내성은 클래리스로마이신 또는 비스무트 기반 요법에는 영향이 크지 않으나, 아목시실린에 의존하는 고용량 이중요법과 구제요법에서는 제균 실패와 관련될 수 있다.⁸ 대한상부위장관·헬리코박터학회에서는 국내 균주에 적합한 판정 기준을 수립하기 위하여 국내 분리주의 역학적 절단값(epidemiological cutoff value)을 산출하는 K-CAST 연구를 지속적으로 수행하고 있어, 이를 활용한 추후 보고를 주목할 필요가 있다.¹⁹

고용량 이중요법은 2024년 미국소화기학회 지침에서 1차 대안으로 제시되었으나,²⁰ 2025년 개정 국내 지침은 이를 별도로 권고하지 않았다.⁴ 국내에서 시행된 유일한 이중요법 연구가 아목시실린을 하루 2 g (1 g 하루 2회) 사용하여 국제적으로 통용되는 고용량 기준인 하루 3 g 이상에 미달하였고, 최적 용량과 기간, 병용할 산 억제제가 확립되지 않았으며, 국내의 클래리스로마이신 내성 30% 이상 환경에서 비스무트 4제요법이나 맞춤치료와 직접 비교한 자료가 없기 때문이다.⁴ 따라서 현재 국내 진료에서 고용량 이중요법을 1차 요법으로 선택할 근거는 부족하며, 이 요법은 향후 국내 연구가 필요한 영역으로 남아 있다.⁴

2. 산 억제와 투여 시점

위 내 산도는 제균율에 영향을 미친다. 산은 산에 불안정한 항생제를 분해하고, 세균을 대사적 정지 상태로 유지시킨다. 클래리스로마이신은 pH 2의 위액에서 반감기가 약 1시간이나 중성 pH에서는 안정하며, 아목시실린도 산성 환경에서 분해가 촉진된다. 메트로니다졸과 테트라사이클린은 pH의 영향을 상대적으로 적게 받는다.⁹ 위 내 pH가 상승하면 *H. pylori*가 정지기에서 분열기로 전환되며, 분열 중인 세균에 작용하는 아목시실린의 살균 효과가 회복된다.²¹

2.1. 양성자펌프억제제의 투여 시점

전통적인 지연방출형(delayed-release) PPI는 산에 의해 활성화되는 전구약물(prodrug)로, 분비 중인

위벽세포(parietal cell)의 양성자펌프에 비가역적으로 결합한다. 식사는 펌프를 활성화시키므로 PPI의 혈중 농도와 펌프 활성 시점이 일치할 때 산 억제 효과가 최대가 된다. 이에 따라 전통적 PPI는 식전 30-60분에 투여한다.¹⁹ 무작위 교차 연구에서 오메프라졸(omeprazole) 또는 란소프라졸(lansoprazole)을 아침 식전에 투여한 경우가 식사와 무관하게 투여한 경우보다 하루 중 pH 4 미만 유지 시간이 짧았다.²² 단회 투여로는 전체 양성자펌프의 약 2/3만 억제되며, 공복 시에는 활성 펌프가 적다.²³

식전 투여 원칙이 모든 산 억제제에 적용되지는 않는다. 즉시방출(immediate-release) 및 완충(buffered) 제형과 이중 지연방출(dual delayed-release) 제형인 덱스란소프라졸(dexlansoprazole)은 식사 여부 및 시점과 관계없이 투여할 수 있다.²⁴ P-CAB은 산에 의한 활성화가 필요하지 않고 활성 펌프와 비활성 펌프를 모두 억제하며, cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) 유전형의 영향을 받지 않는다. 보노프라잔(vonoprazan)은 첫 투여 4시간 후 위 내 pH가 4를 초과하였고 7일 투여 후 pH 5 이상 유지 비율이 100%에 근접하였다.²⁵ 테고프라잔(tegoprazan)은 식후 투여 시 공복 또는 식전 투여와 유사하거나 더 높은 산 억제를 보였다.²⁶

실제 진료에서 PPI를 권장 시점에 복용하지 못하는 경우가 있으며, 한 조사에서 식전 투여가 필요한 약제에 대해 라벨과 일치하는 복용 지시를 받은 환자는 약 65%였다.²⁷ 산 억제제를 항생제와 함께 식후에 투여하면 복용 순응도가 향상될 수 있고, 식사의 영향을 받지 않는 제형에서는 이러한 투여가 가능하다. 다만 산 억제제의 투여 시점에 따른 제균율을 비교한 무작위 대조 연구는 없다. 국내 후향적 연구에서 란소프라졸 기반 3제요법을 PPI 식전·항생제 식후로 투여한 군과 세 약제를 모두 식후에 투여한 군의 제균율은 각각 72.5%와 75.0%로 차이가 없었다($p=0.719$).²⁸

종합하면 전통적 PPI를 사용하는 경우에는 식전 30-60분 투여를 유지한다. 이는 약력학적 근거가 확립되어 있고, 식후 투여가 동등하다는 근거가 아직 없기 때문이다. 반면 P-CAB이나 식사의 영향을 받지 않는 제형을 사용하는 경우에는 식전 투여를 고집할 필요가 없으며, 항생제와 함께 식후에 투여하여 복용 방법을 단순화하는 것이 순응도 측면에서 유리하다. 복용 순응도가 낮을 것으로 예상되는 환자에서는 이러한 단순화의 이득이 식전 투여의 이론적 이득보다 클 수 있다.

3. 비스무트의 작용과 용법

비스무트(bismuth)는 제균 요법에서 세 가지 역할을 한다. 국소 살균 작용을 더하고, 클래리스로마이신 및 메트로니다졸 내성균의 제균율을 상승시키며, 내성이 보고되지 않아 병용 요법에 상가적으로 작용한다. 메타분석에서 기존 요법에 비스무트를 추가하면 제균 성공의 교차비(odds ratio, OR)가 ITT 분석에서 1.63 (95% 신뢰구간 [confidence interval, CI], 1.33-2.00), per-protocol (PP) 분석에서 2.05 (95% CI, 1.58-2.68)였다.²⁹ 내성균에서 비스무트 병용군과 비병용군의 제균율은 클래리스로마이신 내성균에서 76.9%와 36.6% (위험비 [risk ratio, RR] 1.83), 메트로니다졸 내성균에서 86.8%와 60.9% (RR 1.39), 클래리스로마이신·메트로니다졸 이중 내성균에서 76.9%와 18.2% (RR 2.75)였다.³⁰ 이 효과는 특정 내성을 직접 역전시키는 것이 아니라 내성 정도와 무관하게 상가적으로 작용하였으며, 이러한 차이는 14일 요법에서 유의하게 관찰되었다.³⁰

3.1. 비스무트의 작용 기전

비스무트의 경구 복용 후 전신 흡수는 투여량의 0.5% 미만이며, 대부분 위 내강에 남아 산성 환경에서 침전된 후 궤양면과 세균 표면에 축적되어 국소적·접촉적으로 작용한다. 단백질체(metalloproteomics) 분석에서 *H. pylori*의 63개 비스무트 결합 단백질과 119개 비스무트 조절 단백질이 확인되었고, 이 중 60% 이상이 촉매 기능을 지닌

효소였다.³¹ 비스무트는 urease, catalase, lipase, fumarase 등 세균 생존에 필수적인 효소들에 결합하여 이를 억제하며, 결합은 주로 단백질의 티올(thiol, -SH)기를 통해 일어난다.³² 또한 F1F0-ATPase와 전자전달계를 억제하여 ATP 생성을 감소시키고, urease 억제를 통해 세균이 위산으로부터 스스로를 보호하는 pH 완충 능력을 저하시키며, 활성산소종(reactive oxygen species) 방어 체계를 교란하여 산화 스트레스를 유발한다. Urease와 hydrogenase에 필수적인 니켈(nickel) 항상성을 비롯한 금속 대사 또한 방해한다.^{31,32} 이와 함께 세포벽 및 세포막을 손상시키고 세균의 위 상피에 부착하는 것을 물리적으로 방해하며, 궤양면에 보호막을 형성하는 점막 보호 작용도 나타낸다. 표적이 다수이므로 단일 돌연변이로 회피하기 어렵고, 이는 비스무트 내성이 보고되지 않는 것과 관련된다.

3.2. 국내 제제와 투여 횟수

국내에서 제균 요법에 사용되는 bismuth 제제는 구연산비스무트(colloidal bismuth subcitrate, tripotassium dicitratobismuthate) 단일 제품(De-Nol) 이다. 1정(300 mg)은 비스무트 산화물(Bi_2O_3) 120 mg, 즉 원소 비스무트 약 120 mg을 함유한다.³³ 표준 용법은 300 mg을 하루 4회 (세 끼 식전과 취침 전) 투여하거나 600 mg을 하루 2회 투여하는 것이다.³³

비스무트는 국소 접촉으로 작용하므로 혈중 농도 유지가 필요한 전신 항생제와 약리학적 특성이 다르다. 즉 하루 4회 투여가 비스무트 자체의 약리학적 요구인지에 대해서는 검토가 필요하다. 실제로 하루 2회 요법의 성적은 하루 4회 요법과 유사하게 보고되었다. 2차 요법에서 표준 하루 4회 비스무트 4제요법과 하루 2회 요법의 제균율은 각각 92.5%와 90.1%였고($p=0.441$), 투여 횟수는 제균 실패와 관련되지 않았다.¹¹ 국내의 다른 2차 요법 연구는 1일 총 항생제 용량을 표준 요법과 동일하게 유지한 채 (테트라사이클린 2 g/일, 메트로니다졸 1.5 g/일) 투여 횟수만 하루 2회로 줄이고 비스무트는 300 mg 하루 2회 (600 mg/일)로 투여하였는데, 제균율은 하루 2회 요법 93.9%, 하루 4회 요법 92.9%로 차이가 없었다($p=0.789$). 이 연구에서 비스무트의 1일 총량은 표준 요법의 절반 (1,200 mg/일 대 600 mg/일)이었다. 복통·복부 불편감은 하루 2회 요법에서 유의하게 적었다 (4.1%와 13.1%, $p=0.024$).³⁴ 1차 요법에서도 하루 2회 비스무트 4제요법의 제균율은 10일 요법 90.5%, 14일 요법 90.2% (PP)로 보고되었다.³⁵ 테고프라잔, 클래리스로마이신, 비스무트 기반 요법에서 아목시실린을 하루 2회 투여한 군과 하루 4회 투여한 군의 제균율도 차이가 없었다 (ITT 82.5%와 87.7%).³⁶

다만 이들 연구의 해석에는 제한이 있다. 모두 후향적 연구이며, 비스무트의 투여 횟수만 변경한 것이 아니라 요법 전체를 하루 2회로 바꾸면서 비스무트 또는 항생제의 용량이 함께 달라졌다. 하루 2회 요법의 적용을 제한하는 요인도 비스무트가 아니라 함께 투여하는 메트로니다졸과 테트라사이클린으로, 이들을 하루 2회로 투여하면 회당 용량이 증가한다.³⁷ 즉 비스무트의 투여 횟수만을 분리하여 비교한 무작위 대조 연구는 없다. 투여 횟수를 줄인 무작위 대조 연구들은 비스무트를 고정된 채 테트라사이클린의 투여 횟수 (하루 3회 대 4회)를 비교하였고, 두 요법의 제균율은 유사하였다.^{38,39} 현재의 근거를 종합하면, 국내 지침이 권고하는 하루 4회 투여를 표준으로 유지하되, 복약 순응도가 낮거나 부작용으로 유지가 어려운 환자에서는 하루 2회 요법을 대안으로 고려할 수 있다. 국내에서 보고된 하루 2회 요법은 비스무트 300 mg 또는 600 mg에 테트라사이클린 1 g과 메트로니다졸 500~750 mg을 하루 2회 병용하는 방식이다.^{11,34}

4. 항생제 내성의 적합도 비용

위에서 기술한 약리학적 원리가 제균 치료의 '방법'을 설명한다면, 항생제 내성의 적합도 비용(fitness cost)은 우리가 '무엇과 싸우는가', 즉 '어떤 내성이 왜 생기고 얼마나 오래 지속되는가'를 설명한다.

내성 돌연변이는 대개 항생제의 표적이 되는 필수 단백질이나 유전자를 변형시키므로, 그 세균은 원래의 기능 일부를 잃는다. 그 결과 항생제가 없는 환경에서는 내성균이 감수성균보다 느리게 증식하고 경쟁에서 밀린다. 즉, 세균이 내성을 얻는 데에는 대가가 따르고 이 손실을 적합도 비용(fitness cost)이라 한다. 적합도 비용이 작으면 내성균이 쉽게 생기고 오래 유지되며, 크면 내성균이 생기더라도 집단 내에서 도태되어 내성률이 낮게 유지된다. 또한 이 비용은 내성이 얼마나 빨리 사라지는지도 결정한다. 항생제 사용을 줄이면 내성균이 경쟁에서 불리해져 내성률이 감소할 것으로 기대되지만, 비용이 작거나 보상 돌연변이로 상쇄되면 내성은 쉽게 사라지지 않는다.⁷ 이 개념은 항생제별로 내성률이 크게 다른 이유를 설명한다. 주요 항생제 내성의 유전적 기반과 적합도 비용은 표 2와 같다.

표 2. 주요 항생제 내성의 유전적 기반과 적합도 비용

항생제	내성의 유전적 기반	적합도 비용	보상 돌연변이	확산 양상
클래리스로마이신	23S rRNA 단일 점돌연변이(A2142G, A2143G)	낮음	있음 (적합도 회복)	빠르게 확산·유지, 교차 선택압
아목시실린	PBP1A 다중 변이	높음	제한적	드물(약 4%)
테트라사이클린	16S rRNA 삼중 치환(AGA926-928)	높음	제한적	드물
메트로니다졸	rdxA, frxA 불활성화 변이	가변적	가변적	높음(국내 약 30%)
비스무트	다표적 작용	높음	해당 없음	보고되지 않음

PBP, penicillin-binding protein; rRNA, ribosomal RNA. 적합도 비용은 항생제가 없는 환경에서 내성균이 겪는 증식 및 경쟁 능력의 감소를 의미한다.

4.1. Clarithromycin: 저비용 단일 변이가 확산되는 이유

클래리스로마이신 내성은 23S rRNA의 점돌연변이 하나(A2142G 또는 A2143G)로 발생한다. 리보솜의 약물 결합 부위가 조금 바뀌는 정도이므로 세균이 치르는 대가가 작다. 마우스 집락 모델에서 이들 돌연변이는 측정 가능한 생물학적 비용을 수반하였으나 그 정도가 크지 않았고, 이후 발생하는 보상 돌연변이(compensatory mutation)에 의해 일부 균주에서는 적합도가 모균주 수준까지 회복되었다.⁴⁰ 한 번의 변이로 생기고, 대가가 작으며, 그 대가마저 보상된다는 세 가지 특성이 클래리스로마이신 내성이 빠르게 확산되고 잘 사라지지 않는 이유이다. 여기에 호흡기 감염 등에서 macrolide를 사용하면 *H. pylori*가 직접 노출되지 않더라도 내성균이 선택되는 교차 선택압이 더해진다.

4.2. Amoxicillin과 tetracycline: 고비용 다중 변이가 드문 이유

아목시실린은 반대의 경우이다. 아목시실린 내성 생기려면 PBP1A에 여러 개의 변이가 누적되어야 하는데, PBP1A는 세포벽을 만드는 데 필수적인 단백질이므로 변이가 쌓일수록 세균의 생존력이 떨어진다. 동질 유전자 PBP1 변이주는 24시간 이내에 경쟁에서 도태되었다.¹⁴ 테트라사이클린도 마찬가지로, 임상적으로 문제가 되는 고도 내성은 16S rRNA의 세 염기가 동시에 치환되어야(AGA926-928→TTC) 나타나며, 한두 개만 바뀌면 저도 내성에 그친다.⁴¹ 두 약제의 내성률이 수십 년의 사용에도 낮게 유지되는 것은 이러한 기전 때문이다.

이 차이는 임상에서 다음과 같은 의미를 갖는다. 클래리스로마이신은 한 번 실패한 환자에서 재사용하지 않는다. 실패 자체가 내성균의 존재를 시사하고, 그 내성은 잘 사라지지 않기 때문이다. 반면 아목시실린과 메트로니다졸은 이전 치료에 포함되었더라도 구제요법에서 재사용할 수 있다. 아목시실린 내성이 드물게 유지되는 것이 그 근거이며, 국내 지침도 구제요법에서 아목시실린 재사용을 허용한다.⁴

4.3. 메트로니다졸: 시험관 내성과 임상 결과의 불일치

메트로니다졸은 지금까지 다른 약제들과 다른 양상을 보인다. 국내 메트로니다졸 내성률은 30%를 넘지만, 이 내성이 곧바로 치료 실패로 이어지지는 않는다. 메트로니다졸은 세균 내부에서 환원되어 활성 대사물이 되어야 작용하는데, 내성은 이 환원을 담당하는 rdxA와 frxA 유전자의 불활성화 변이로 생긴다. 이 변이는 환원 능력을 완전히 없애는 것이 아니라 감소시키므로, 약물 농도를 높이거나 노출 시간을 늘리면 잔존하는 환원 경로를 통해 살균 효과를 회복할 수 있다. 실제로 메트로니다졸의 최소억제농도가 32 $\mu\text{g/mL}$ 를 넘지 않는 한 비스무트 4제요법은 유효하며,⁴² 메트로니다졸 내성이 있는 경우에도 1일 1,500 mg 이상을 분할 투여하고 치료 기간을 14일로 늘리면 제균율이 회복된다.³⁷

이는 임상적으로 두 가지를 의미한다. 첫째, 국내 메트로니다졸 내성률이 30%를 넘음에도 비스무트 4제요법이 견고한 제균율을 유지하는 이유가 설명된다. 개정 지침이 2차 치료에서 메트로니다졸 내성을 용량과 기간의 증가로 극복할 수 있다고 기술한 근거도 이것이다.⁴ 둘째, 메트로니다졸은 이전 치료에 포함되었더라도 재사용할 수 있다. 다만 1차 치료에서 메트로니다졸을 사용하면 2차 비스무트 4제요법의 효과가 감소할 수 있어, 개정 지침은 메트로니다졸 포함 3제요법을 1차 치료에서 제외하였다.⁴

4.4. 레보플록사신: 낮은 적합도 비용과 1차 치료의 제한

레보플록사신은 제균율이 비교적 높고 복용이 간편하여 1차 치료로 사용할 수 있을 것처럼 보이나, 국내를 포함한 대부분의 지침은 이를 1차 치료로 권고하지 않는다. 그 이유는 적합도 비용의 관점에서 설명된다. 레보플록사신 내성은 DNA gyrase를 구성하는 gyrA 유전자의 점돌연변이 하나로 발생하며, 주로 87번 (N87K) 또는 91번 (D91G, D91N, D91Y) 코돈이 관여한다. *H. pylori*는 다른 세균과 달리 topoisomerase IV (parC, parE)를 갖지 않아 gyrase가 유일한 표적이며, gyrB 변이만으로는 내성이 생기지 않는다. 국내 분리주에서 레보플록사신 내성주의 93.1~100%가 gyrA 변이를 보유하였다.⁴³ 즉 레보플록사신 내성은 클래리스로마이신과 마찬가지로 한 번의 변이로 생기는 내성이다.

변이가 하나이면 그 대가도 작다. 다만 *H. pylori*에서 gyrA 변이의 적합도 비용을 직접 측정한 연구는 아직 없으므로, 이는 다른 세균의 자료와 간접 근거에서 추론한 것이다. *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*에서 gyrA 변이는 적합도 비용이 작거나 없고 보상 돌연변이로 쉽게 상쇄되는 것으로 보고되었으며, *H. pylori*에서도 레보플록사신 내성주와 감수성주 사이에 성장 속도의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.⁴⁴ 이 점에서 레보플록사신은 아목시실린이나 테트라사이클린보다 클래리스로마이신에 가깝다.

여기에 두 가지 요인이 더해진다. 첫째, fluoroquinolone은 요로감염과 호흡기감염 등에 광범위하게 사용되므로 제균 치료로 직접 노출되지 않은 환자에서도 내성균이 선택된다. 둘째, 표준 요법에 실패한 환자에서 레보플록사신 내성이 더 높게 나타나는 선택 현상이 관찰된다.⁴⁵ 그 결과 국내 레보플록사신 내성률은 빠르게 상승하였다. 2000~2005년 4.5~21.5%, 2006~2009년 17.0~29.8%, 2010년 이후 22.3~37.7%로 보고되었고,⁴⁶ 2017~2018년 전국 조사에서는 37.0%였으며,⁶ 단일기관 20년 추적에서는 7.3%에서 35.7%로 증가하였다.¹⁸ 개정 지침은 최근 국내 내성률을 36~43%로 기술하였다.⁴

한 가지 구분이 필요하다. 클래리스로마이신과 fluoroquinolone에 모두 내성인 균주는 20년간 2.8%에서 41.7%로 증가하였는데,¹⁸ 이는 하나의 변이가 두 약제의 내성을 동시에 일으키는 교차내성이 아니라, 두 계열의 항생제에 함께 노출되면서 서로 다른 유전자의 내성이 같은 균주에 축적된 동시선택(co-selection)에 의한 이중내성이다. 두 내성의 유전적 기반인 23S rRNA와 gyrA가 서로 무관하기 때문이다. 반면 레보플록사신과 목시플록사신(moxifloxacin)은

gyrA라는 같은 표적을 공유하므로 이들 사이에는 실제 교차내성이 성립한다.⁴³

이러한 내성률은 제균율의 저하로 이어진다. 메타분석에서 레보플록사신 3제요법의 제균율은 감수성주에서 81.1%였으나 내성주에서는 36.3%였다 (RR 2.18).⁴⁷ 국내 내성률 37%를 적용하면 경험적 레보플록사신 3제요법의 기대 제균율은 약 64.5%로, 1차 치료의 기준인 80%에 미달한다.⁴ 결국 레보플록사신을 1차 치료로 사용하지 않는 이유는 약제의 효력이 부족해서가 아니라, 단일 저비용 변이로 내성이 쉽게 생기고 광범위한 항생제 사용으로 이미 내성이 확산되어 있기 때문이다. 이는 클래리스로마이신 3제요법이 1차 경험적 치료의 지위를 잃은 것과 같은 경로이며, 레보플록사신을 구제요법으로 남겨 두어야 하는 근거이기도 하다.

4.5 이형내성과 내성의 비가역성

적합도 비용은 이형내성(heteroresistance) 현상도 설명한다. 한 환자의 위 안에 감수성 균과 내성 균이 함께 존재하는 경우가 있는데, 이러한 이형내성(heteroresistance)은 메타분석에서 클래리스로마이신에 대해 약 6.8%, 메트로니다졸에 대해 약 13.8%로 보고되었다.⁴⁸ 이렇게 공존하는 내성 아집단은 생검 부위에 따라 감수성으로 판정될 수 있고, 치료를 시작하면 남아 있던 내성 균이 선택되어 재발의 원인이 된다. 감수성 검사에서 감수성으로 나온 환자가 치료에 실패하는 경우의 일부는 이것으로 설명된다. 또한 적합도 비용이 보상 돌연변이로 상쇄되면, 항생제 압력이 사라지더라도 내성이 기대만큼 빠르게 감소하지 않는다.⁷ 이는 내성의 역전이 느리고 불완전하다는 것을 의미하며, 한 번 확산된 내성을 되돌리기 어려운 이유이자 항생제 사용 관리(stewardship)가 중요한 근거이다.

5. 세균 실패의 요인

앞서 기술한 약리학적 원리와 적합도 비용은 세균 실패의 주요 축이지만, 실제 임상에서 세균이 실패하는 원인은 이보다 다양하다. 실패 요인은 크게 세균 요인, 약물·약리 요인, 숙주 요인, 진단·검사 요인의 네 범주로 나눌 수 있으며, 이들이 복합적으로 작용한다.

세균 요인에는 1차 및 2차 항생제 내성이 대표적이고 추가적으로 이형내성, 혼합감염이 포함된다. 위 점막의 세균 부하가 큰 경우 내성 소집단이 존재할 가능성이 높다. 대사가 정지한 구형(coccoid) 전환체, 생물막(biofilm) 내부의 세균, 위 상피세포 내부에 은신한 세균은 내성이 아닌 내약성(tolerance)을 통해 살아남는다.¹⁴ 23S rRNA 변이 없이 유출펌프(efflux pump)의 과발현이나 다른 유전자 변이로 내성을 나타내는 균주도 있어 감수성 검사로 확인되지 않는 실패의 원인이 된다.⁸

약리 요인에는 불충분한 산 억제, 산에 의한 항생제 분해, amoxicillin의 %T/MIC를 확보하지 못하는 투여 빈도, 짧은 치료 기간이 포함된다. 특히 CYP2C19 rapid metabolizer에서 PPI를 사용하는 경우 산 억제가 불충분할 수 있다.²³ 이들 요인은 항생제 내성과 무관하게 발생하며, 원칙을 지키면 상당 부분 예방할 수 있다.

숙주 요인 중 복약 순응도는 가장 중요한 교정 가능한 요인이다. CYP2C19 유전형도 제균율과 관련된다. 전통적 PPI는 대부분 CYP2C19에 의해 대사되므로, 대사가 빠른 rapid metabolizer에서는 혈중 농도가 낮게 유지되어 산 억제가 불충분해진다. 한국인을 포함한 동아시아인에서 이 유전형의 빈도가 높아 같은 용량을 투여하여도 산 억제 정도의 개인차가 크며, P-CAB이 CYP2C19의 영향을 받지 않는다는 점이 국내에서 갖는 의미가 여기에 있다. 흡연 역시 제균율을 낮추는데, 위 점막의 혈류를 감소시켜 전신 순환을 통해 점막으로 전달되는 항생제의 도달을 방해하고 산 분비를 증가시켜 산에 불안정한 항생제의 분해를 촉진하기 때문이다. 그 밖에 높은 체질량지수와 과거 항생제 노출 이력이 제균율과 관련된다. 진단·검사 요인에는 분자검사와 배양·표현형 검사 간의 유전형-표현형 불일치, 단일 부위

생검에 따른 표본 오류, 표준 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 패널에서 검출되지 않는 비전형 변이 (예: A2142C)가 포함된다.⁴

5.1. 감수성 검사에 기반한 맞춤치료(tailored therapy)가 완벽하지 않은 이유

감수성 검사에 기반한 맞춤치료(tailored therapy)의 제균율은 국내 자료에서 ITT 80.9%, PP 90.0%로 경험적 요법보다 높으나 100%에 이르지 못한다.⁴⁹ 맞춤치료는 항생제 선택의 적합성을 개선하나, 이형내성, 생물막, 구형 전환체, 세균 부하, 복약 순응도, 유전형-표현형 불일치와 같은 요인은 감수성 정보와 무관하게 남는다.⁴ 결국 약리학적 원리와 적합도 비용을 모두 고려하더라도 실패를 줄일 수 있지만 완벽한 제균율을 얻을 수 없기 때문에 개정된 국내 지침이 '한 번에 성공하는' 치료 전략을 지향하는 이유이다.

이 분류가 갖는 실용적 의미는 다음과 같다. 제균에 실패한 환자에서 다음 요법을 선택하기 전에, 실패의 원인이 내성인지 아닌지를 먼저 구분해야 한다. 복약을 제대로 하지 못한 환자, 산 억제제가 불충분하였을 가능성이 있는 환자, 치료 기간이 짧았던 환자에서는 항생제를 바꾸기보다 이들 요인을 교정하는 것이 우선이다. 반대로 복약이 충실했고 충분한 기간 치료하였음에도 실패한 경우에는 내성을 의심하고 감수성 검사 또는 이전에 사용하지 않은 항생제를 고려한다.

6. P-CAB 기반 요법

P-CAB은 산에 의한 활성화가 필요하지 않고 양성자펌프를 가역적으로 차단하며, 작용 발현이 빠르고 CYP2C19 유전형의 영향을 받지 않는다.²⁵ 이러한 산 억제는 산에 불안정한 클래리스로마이신과 아목시실린의 분해를 감소시키고, *H. pylori*를 분열기로 전환시켜 항생제 감수성을 높인다.²¹

무작위 대조 연구를 종합한 메타분석에서 P-CAB 기반 요법의 제균율은 PPI 기반 요법보다 높았다(86.3%와 78.8%, RR 1.08). 보노프라잔의 경우 88.4%와 79.0% (RR 1.10)로 우월성이 확인되었으나, 국내에서 사용 가능한 테고프라잔은 PPI에 대해 비열등성을 보였고 우월성은 확인되지 않았다 (모든 테고프라잔 관련 임상시험이 비열등임상시험 설계였기 때문이다).⁵⁰

P-CAB의 이점이 가장 두드러지는 상황은 clarithromycin 내성균 감염이다. 미국과 유럽에서 시행된 대규모 무작위 연구에서, 클래리스로마이신 내성균에 대한 제균율은 보노프라잔 3제요법에서 65.8%, 란소프라졸 3제요법에서 31.9%였다.⁵¹ 이는 산 억제라는 약리학적 변수를 개선하는 것만으로 항생제 내성의 영향을 부분적으로 극복할 수 있음을 보여주는 대표적 예이다. 앞 장의 관점에서 보면, P-CAB은 내성 자체를 없애지는 못하지만 내성균이 처한 약리학적 환경을 바꾸어 제균 성공의 간극을 좁힌다. 이러한 근거가 개정된 국내 지침이 P-CAB을 핵심 구성 요소로 채택하는 배경이다.

하지만 P-CAB의 이점을 국내에 그대로 적용할 때에는 주의가 필요하다. P-CAB 기반 요법의 우월성을 뒷받침하는 자료의 대부분은 보노프라잔에 근거하며, 보노프라잔은 국내에서 사용할 수 없다. 국내에서 사용 가능한 테고프라잔은 PPI와 대등한 수준으로, 현재까지의 자료로는 PPI를 테고프라잔으로 바꾸는 것만으로 제균율의 상승을 기대하기는 어렵다. 국내 지침이 P-CAB을 PPI의 '대체 가능한' 요법으로 기술한 것도 이러한 근거 수준을 반영한다.⁴ 다만 P-CAB은 CYP2C19 유전형의 영향을 받지 않으므로, CYP2C19 rapid metabolizer가 많은 국내 환자에서 산 억제제의 개인차를 줄이는 이점이 있고, 식사 시점의 제약이 적어 복약 방법을 단순화할 수 있다.

7. 2025년 개정 국내 진료지침

2025년 개정 국내 *H. pylori* 진료지침은 영문으로 현재 출판되었으며,^{4,5} 국문으로 개정이 예정되어 있다. 이 지침은 9개의 핵심질문(key question)에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 바탕으로 64명의 전문가 패널의 수정 델파이 합의를 거쳐 13개의 권고안으로 정리되었다.⁴ 개정의 주요 내용은 맞춤치료와 경험적 4제요법을 두 축으로 하는 이중 축(dual-pillar) 전략의 도입, 경험적 클래리스로마이신 포함 3제요법의 제한, 순차치료의 삭제, P-CAB의 도입, 그리고 비스무트 포함 요법의 강화이다.⁴ 2020년 지침과 2025년 개정 지침의 주요 차이는 표 3과 같다. 본 종설에서 기술한 약리학적 요인은 이 지침의 주요 권고와 관련되며, 권고안 전문은 표 4와 같다.

표 3. 2020년 지침과 2025년 개정 지침의 주요 비교

항목	2020년 지침	2025년 개정 지침
치료 철학	다수 경험적 요법 병렬 제시	이원 전략: 맞춤 치료(PCR 기반) + 경험적 4제요법
클래리스로마이신 포함 3제요법	1차 경험적 치료 (7일보다 14일 권고)	경험적 치료로 비권고; 감수성 확인 시만 사용 (맞춤 치료)
순차치료	1차 치료 선택지로 권고	제외 (낮은 순응도, 실패 후 구제요법 선택 곤란, 동시치료·비스무트 4제 대비 열등)
메트로니다졸 3제요법(PAM)	클래리스로마이신 내성 군주 대안 (7일)	비권고 (높은 메트로니다졸 내성률 29.5%; 향후 비스무트 4제 효능 저하 우려)
동시치료	1차 치료 선택지 (10일)	유효한 경험적 선택지 (10-14일); 항생제 사용원칙 우려 언급
비스무트 기반 요법 (변형된 비스무트 4제요법)	비스무트 4제요법을 1차 대안으로 제시	강조: 비스무트 4제요법과 변형 비스무트 4제요법(PACB, PAMB)을 선호 경험적 선택지로
PCR 기반 맞춤 치료	선택적 접근으로 언급	1차 권고 전략; 이원 전략의 한 축
위산분비억제제	PPI 기반	P-CAB을 대안·선호 선택지로 공식 포함
2차 치료	비스무트 4제요법 (10-14일)	비스무트 4제요법 재확인; 테트라사이클린 사용 불가 시 PAMB 대안
3차 치료	제한된 지침	명확한 알고리즘: 리파부틴 3제요법, 변형 비스무트 4제요법, 레보플록사신 3제요법 (제한적); 항생제 감수성 검사 기반 강력 권고
위암 예방 적응증	위축성 위염·장상피화생은 합의 미달	<i>H. pylori</i> 위염 환자에게 위암 예방 제균 치료 제안 (약함/중등도)
과형성 용종	미포함	10 mm 이하 과형성 용종에 제균 치료 제안 (약함/낮음)

PCR, polymerase chain reaction; P-CAB, potassium-competitive acid blocker; PPI, proton pump inhibitor; PAM, PPI+아목시실린+메트로니다졸; PACB, PPI+아목시실린+클래리스로마이신+비스무트; PAMB, PPI+아목시실린+메트로니다졸+비스무트.

표 4. 2025년 개정 국내 *Helicobacter pylori* 진료지침 권고안

지침	권고문	권고강도	근거수준	전문가 동의율
1	헬리코박터 파일로리 위염 환자에게 위암의 예방을 위해 제균 치료를 시행할 것을 제안한다.	약함	중등도	95.3% (61/64)
2	헬리코박터 파일로리 감염이 확인된 10 mm 이하 위 과형성 용종 환자에서 용종의 소실 또는 크기 감소를 위하여 제균 치료를 시행할 것을 제안한다.	약함	낮음	81.3% (52/64)
3	헬리코박터 파일로리 감염의 진단 및 1차 치료 약제를 선택하기 위해 중합효소연쇄반응 또는 염기서열법을 이용한 감염진단검사 및 항생제 내성검사를 시행할 것을 제안한다.	약함	매우 낮음	95.3% (61/64)
4-1	클래리스로마이신 내성 검사 (항생제 감수성 검사)를 기반으로 한 맞춤 치료를 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 제균 치료로 권고한다.	강함	중등도	96.9% (62/64)
4-2	클래리스로마이신 내성 검사 (항생제 감수성 검사) 결과, 내성이 있을 때는 비스무트 4제요법 10일, 내성이 없을 때는 클래리스로마이신 포함 3제요법 7일 치료를 권고한다.	강함	중등도	84.4% (54/64)
5	10일 동시치료를 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 경험적 제균 치료로 권고한다.	강함	높음	68.8% (44/64)
6-1	10~14일간의 비스무트 4제요법을 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 경험적 제균 치료로 사용할 수 있다.	약함	중등도	71.9% (46/66)
6-2	비스무트 4제요법은 약물 부작용이 높고 구제요법으로 사용할 가능성이 있어 다른 제균 치료를 사용할 수 없는 경우에 1차 치료로 사용할 것을 제안한다.	약함	전문가 합의	84.4% (54/64)
7	클래리스로마이신 포함 3제요법은 항생제 감수성 검사를 시행할 수 없고 지역의 클래리스로마이신 내성이 15% 미만일 것으로 예상되는 경우에는 제한적으로 사용할 수 있다.	약함	중등도	수정 후 합의 73.9% (34/46)
8	칼륨경쟁적위산분비억제제 기반의 항생제 병합 치료는 헬리코박터 파일로리 제균을 위한 1차 치료로 양성자펌프억제제 기반의 항생제 병합치료를 대체할 수 있다.	강함	중등도	98.4% (63/64)
9-1	클래리스로마이신 포함 3제요법 또는 동시치료에 실패한 경우, 헬리코박터 파일로리 감염의 2차 제균 치료로 비스무트 4제요법 10~14일 치료를 권고한다.	강함	중등도	100% (64/64)
9-2	헬리코박터 파일로리 감염의 1차 또는 2차 제균 치료로 비스무트 4제요법에 실패한 경우, 리파부틴 포함 3제요법 또는 이전에 사용하지 않은 항생제를 포함하여 비스무트와 병용하는 요법을 고려할 수 있다. 또한 지역별 항생제 내성을 고려하여 레보플록사신 포함 3제요법이나 4제요법을 제한적으로 시도해 볼 수 있다.	약함	매우 낮음	89.1% (57/64)
9-3	두 번 이상의 제균 치료에 실패한 경우, 항생제 감수성 검사에 기반한 맞춤 치료가 가능한 헬리코박터 파일로리 전문기관에 의뢰하는 것을 제안한다.	약함	전문가 합의	81.3% (52/64)

권고문은 2025년 개정 국내 진료지침의 원문이다.

7.1. 감수성 검사 기반 맞춤치료

맞춤치료는 개정 지침의 첫 번째 축이다. 지침은 치료 전에 중합효소연쇄반응 또는 염기서열법으로 클래리스로마이신 내성을 확인하고 그 결과에 따라 약제를 선택하도록 권고하며 (지침 3, 4-1), 이를 강한 권고로 제시하였다. 이 권고의 약리학적 근거는 앞서 기술한 내용과 이어진다. 클래리스로마이신 내성은 23S rRNA의 단일 저비용 변이로 발생하여

확산되어 있으므로, 내성 여부를 모른 채 경험적으로 투여하면 상당수에서 실패한다. 내성 정보를 미리 확인하면 이 실패를 피할 수 있다.

치료 기간과 요법의 선택도 내성 여부에 따라 달라진다 (지침 4-2). 감수성이 확인된 경우에는 클래리스로마이신 포함 3제요법을 7일간 투여하는데, 약물이 처음부터 유효하므로 기간을 늘려 얻는 이득이 작기 때문이다. 반면 내성이 확인된 경우에는 비스무트 4제요법을 10일간 투여한다. 지침이 제시한 비스무트 용량은 120 mg 하루 4회로, 국내 구연산비스무트 제제 1정(300 mg)의 원소 비스무트 함량 및 표준 용법과 일치한다.³³

7.2. P-CAB 기반 요법

지침은 P-CAB 기반의 항생제 병합 치료가 1차 치료에서 PPI 기반 치료를 대체할 수 있다고 강한 권고로 기술하였다 (지침 8). P-CAB을 '대체 가능'한 요법으로 기술한 것은 그 근거 수준을 반영한 것으로, 앞서 논한 대로 국내에서 사용 가능한 테고프라잔은 PPI에 대한 우월성이 확인되지 않았으므로 PPI를 테고프라잔으로 바꾸는 것만으로 제균율의 상승을 기대하기는 어렵다. P-CAB의 실질적 이점은 제균율의 상승보다 CYP2C19 유전형의 영향을 받지 않아 산 억제제의 개인차가 작고 식사 시점의 제약이 적다는 데 있다.

7.3. 경험적 요법과 비스무트 포함 요법

분자검사가 불가능하여 내성 정보를 얻을 수 없는 경우에는 경험적 요법을 사용한다. 지침은 10일 동시치료 (concomitant therapy)를 1차 경험적 치료로 강하게 권고하고 (지침 5), 10~14일 비스무트 4제요법을 경험적 선택지로 제시하였다 (지침 6-1). 동시치료는 클래리스로마이신, 아목시실린, 메트로니다졸을 함께 투여하므로 세 약제 중 하나에 내성이 있어도 나머지로 제균이 가능하며, 이것이 내성 정보 없이도 높은 제균율을 유지하는 근거이다. 다만 동시치료는 세 가지 항생제를 동시에 투여하므로, 그중 일부는 개별 환자에게 불필요하게 처방될 수 있다. 이는 항생제 사용 관리(antibiotic stewardship) 측면에서 비판의 여지가 있으며, 불필요한 항생제 노출과 그에 따른 내성 유발 및 장내 미생물 교란을 늘릴 수 있다는 제한점으로 지적된다. 감수성 검사에 기반한 맞춤치료가 가능한 경우 이러한 문제를 줄일 수 있다는 점도 경험적 동시치료의 상대적 한계로 볼 수 있다.

비스무트 4제요법은 앞서 기술한 대로 내성과 무관한 다표적 살균과 내성균에서의 제균율 상승이라는 이점이 있으나, 부작용이 상대적으로 많아 다른 요법을 사용할 수 없는 경우의 1차 치료 또는 구제요법으로 위치하였다 (지침 6-2). 변형 비스무트 4제요법(modified bismuth quadruple therapy)도 경험적 선택지에 포함된다. 이는 정식 권고문 (지침)으로 채택되지는 않았으나, 지침의 해설과 치료 알고리즘에서 1차 경험적 치료로 제시되었다. 고전적 비스무트 4제요법이 메트로니다졸과 테트라사이클린을 사용하는 것과 달리, 변형 비스무트 4제요법은 과거의 3제요법 조합 (PPI에 아목시실린과 클래리스로마이신, 또는 아목시실린과 메트로니다졸)에 비스무트를 더한 것이다. 즉 PPI, 아목시실린, 클래리스로마이신, 비스무트로 구성된 요법(PACB)이나 PPI, 아목시실린, 메트로니다졸, 비스무트로 구성된 요법(PAMB)이 여기에 해당한다. 국내 무작위 대조 연구에서 이러한 아목시실린 기반 변형 비스무트 4제요법이 고전적 테트라사이클린 기반 비스무트 4제요법에 상응하는 제균율을 보여, 테트라사이클린의 잦은 투여나 수급 문제를 피할 수 있는 대안으로 제시되었다.⁵²

7.4. 구제요법

1차 치료에 실패한 경우의 구제요법은 단계적으로 구성된다. 지침은 클래리스로마이신 포함 3제요법이나 동시치료에 실패하면 2차 치료로 비스무트 4제요법을 10~14일간 투여하도록 강하게 권고하고 (지침 9-1), 비스무트 4제요법마저

실패하면 리파부틴 포함 3제요법 또는 이전에 사용하지 않은 항생제를 포함한 요법을 고려하며 지역 내성을 고려하여 레보플록사신 포함 요법을 제한적으로 시도할 수 있다고 기술하였다 (지침 9-2). 두 번 이상 실패한 경우에는 감수성 검사에 기반한 맞춤치료가 가능한 전문기관으로 의뢰하도록 하였다 (지침 9-3).

구제요법의 원칙은 이미 사용한 항생제를 피하는 것이다. 다만 아목시실린과 메트로니다졸은 예외로 재사용이 가능하다. 아목시실린 내성이 드물게 유지되는 것은 앞서 기술한 적합도 비용과 관련되며, 메트로니다졸 내성은 용량과 기간을 늘려 상당 부분 극복할 수 있기 때문이다.^{4,14} 반면 클래리스로마이신은 실패한 요법에서 재사용하지 않는다. 레보플록사신 포함 요법은 3차 치료에서 제한적으로만 고려하는데, 국내 내성률이 36~43%에 이르고 클래리스로마이신 3제요법 실패 환자에서는 fluoroquinolone 이종내성이 동반될 가능성이 있어 감수성이 확인되었거나 과거 fluoroquinolone 노출이 없는 경우로 한정된다.^{4,18} 리파부틴은 국내 내성률이 0.8%로 낮아 3차 치료의 유력한 선택지이나, 골수 억제와 결핵균 내성 유발 가능성 때문에 주의가 필요하다.⁴

7.5. 치료 알고리즘

개정 지침이 제시한 치료 알고리즘은 다음과 같이 요약된다. 먼저 배양이 가능한 경우에는 항생제 감수성 검사에 기반한 맞춤 치료를 시행한다. 배양이 어려우면 중합효소연쇄반응 또는 염기서열 검사를 시행하여, 클래리스로마이신 감수성이면 클래리스로마이신 포함 3제요법을, 내성이면 비스무트 4제요법을 선택한다. 분자검사도 불가능한 경우에는 과거 항생제 사용력을 확인하여, 클래리스로마이신 노출력이 있으면 비스무트 4제요법을 사용하고, 노출력이 없으면 경험적 요법 (변형 비스무트 4제요법 또는 동시치료)을 선택한다. 클래리스로마이신 포함 3제요법은 지역 내성률이 낮거나 감수성이 확인된 경우에 한하여 사용한다.⁴

1차 치료에 실패하면 2차 치료로 비스무트 4제요법을 10~14일간 시행한다. 2차 치료까지 실패한 경우에는 리파부틴 포함 3제요법, 이전에 사용하지 않은 항생제를 포함한 변형 비스무트 4제요법, 또는 제한적으로 레보플록사신 포함 요법을 고려한다. 두 번 이상 실패한 환자는 항생제 감수성 검사에 기반한 맞춤 치료가 가능한 전문기관으로 의뢰한다. 이 알고리즘의 핵심은 감수성 정보의 가용 여부에 따라 경로가 나뉜다는 점과, 단계가 올라갈수록 이미 사용한 항생제를 배제하고 감수성 검사의 비중을 높인다는 점이다. 치료 단계별 요법의 구성과 고려사항은 표 5와 같다.⁴

8. 진료지침에 포함되지 않은 임상적 고려사항

개정 지침은 9개의 핵심질문에 대한 근거 중심의 권고로 구성되어 있어, 진료에서 자주 마주치지만 핵심질문으로 다루어지지 않은 문제들은 포함되지 않았다. 본 개정안은 이전 진료지침의 개정판이므로 근거 기반의 갱신(evidence-based update)에 초점을 맞추어 9개 핵심질문에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였으며, 이전 진료지침과 비교하여 변경이 필요한 사항을 중심으로 핵심질문을 도출하였다. 따라서 *H. pylori* 감염의 일반적 진단법 (요소호기검사, 대변항원검사, 신속요소분해효소검사, 조직검사, 혈청항체검사 등)의 적응 및 해석, PPI 또는 항생제 복용 중단 후 검사 시행 시기, 제균 치료 완료 후 최소 4주 이상 경과한 뒤 요소호기검사 또는 대변항원검사를 통한 제균 확인의 필수성, 소화성 궤양·조기위암의 내시경 절제 이후·MALT 림프종 등 고전적 제균 적응증에 대한 권고, 페니실린 알레르기 환자에서 아목시실린을 포함하지 않는 비스무트 4제요법 또는 클래리스로마이신과 메트로니다졸 기반 요법의 우선 고려 및 알레르기 병력의 정확한 확인 등은 본 개정안에서 별도의 핵심질문으로 다루지 않았다. 이는 이들 사항이 이전 진료지침의 권고에서 변경된 바 없이 임상 진료에서 그대로 준수되어야 하는 원칙이기 때문이다. 이 장에서는 지침에 권고가 없으나 임상적으로 중요한 세 가지 주제를 정리하였다.

표 5. 2025년 개정 국내 진료지침의 치료 단계별 요법

치료 단계	접근법	요법 구성	기간	주요 고려사항
1차 치료	맞춤 치료(PCR 기반)	C-감수성: PPI/P-CAB + A + C	14일	PCR/AST로 감수성 확인 필요
		C-내성: BQT (PPI/P-CAB + B + M + T)	10일	권장 정밀 치료; ITT ≥90%
1차 치료	경험적	CT: PPI/P-CAB + A + M + C	10일	3종 항생제 사용에 대한 우려; 고내성 위험군에 사용
		BQT: PPI/P-CAB + B + M + T	10-14일	테트라사이클린 가용성·내약성 문제 가능
		mBQT-PACB: PPI/P-CAB + A + C + B	14일	고도 클래리스로마이신 내성 시 효능 감소
		mBQT-PAMB: PPI/P-CAB + A + M + B	14일	클래리스로마이신 내성 우회
2차 치료	경험적	BQT: PPI/P-CAB + B + M + T	10-14일	표준 구제요법; 메트로니다졸 내성은 용량·기간 증가로 극복
		대안: PAMB (PPI/P-CAB + A + M + B)	14일	테트라사이클린 사용 불가 시
3차 치료	경험적/AST 기반	리파부틴 3제요법: PPI/P-CAB + A + 리파부틴	10-14일	낮은 내성률(0.8%); 골수독성 모니터링; 결핵 내성 우려
		mBQT(미사용 항생제): PPI/P-CAB + B + (A 또는 L) + 미사용 항생제	14일	아목시실린·메트로니다졸 외 기사용 항생제 재사용 회피
		레보플록사신 3제요법: PPI/P-CAB + A + L	10-14일	제한적 사용; 내성률 36-43%; 감수성 확인 또는 fluoroquinolone 미노출 시에만
	AST 기반	감수성 기반 맞춤 요법	AST에 따름	강력히 권고; 전문기관 의뢰; ITT ≥80-90%

AST, antibiotic susceptibility test; BQT, bismuth quadruple therapy; CT, concomitant therapy; mBQT, modified BQT; PACB, PPI+아목시실린+클래리스로마이신+비스무트; PAMB, PPI+아목시실린+메트로니다졸+비스무트; A, 아목시실린; C, 클래리스로마이신; B, 비스무트; M, 메트로니다졸; T, 테트라사이클린; L, 레보플록사신.

8.1. 프로바이오틱스 병용

프로바이오틱스를 제균 요법에 추가하는 것은 국내에서 흔히 이루어지나, 그 근거는 목적에 따라 다르게 평가해야 한다. 제균을 향상 효과는 메타분석에서 통계적으로 유의하지만 그 크기가 작다 (RR 1.10).⁵³ 이 이득은 기저 제균율이 낮은 3제요법 연구에서 주로 관찰되었고, 비스무트 4제요법과 같이 기저 제균율이 높은 요법에서는 축소된다. 군주별로도 결과가 달라, 단일 군주 메타분석에서는 *Saccharomyces boulardii*만 제균을 향상을 보였고 단일 *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium*은 유의하지 않았다.⁵⁴

반면 부작용 감소 효과는 일관되게 확인된다. 프로바이오틱스 병용은 전체 제균 연관 부작용을 유의하게 감소시켰으며 (RR 0.59), 설사, 미각 이상, 오심의 빈도가 낮아졌다.⁵³ 다만 복약 순응도 자체는 개선되지 않았다.⁵³ 투여 시점도 중요하여, 항생제와 함께 투여한 경우에만 이득이 관찰되었고 항생제 종료 후 투여는 효과가 없었다. 국내에서 시행된 이중맹검 무작위 대조 연구는 항생제 종료 후 4주간 프로바이오틱스를 투여하였는데, 제균율 (ITT 67.4% vs. 65.9%, p=0.43)과 재발률에서 차이가 없었다.⁵⁵

지침의 입장도 이와 부합한다. Maastricht VI 지침은 프로바이오틱스가 제균 요법의 위장관계 부작용을 감소시킬 수 있다고 기술하였으나 제균을 향상을 근거로 권고하지는 않았고,⁵⁶ 2024년 미국소화기학회 지침은 프로바이오틱스가 제균 요법의 효과나 내약성을 개선한다는 근거가 불충분하다고 기술하였다.²⁰ 국내 2020년 지침과 2025년 개정

지침에는 프로바이오틱스에 대한 권고가 없다.^{4,33} 따라서 제균율을 높일 목적으로 프로바이오틱스를 일상적으로 병용할 근거는 부족하다. 부작용으로 치료 유지가 어려울 것으로 예상되는 환자에서 내약성을 개선할 목적으로, 근거가 확인된 균주를 항생제와 함께 투여하는 것은 고려할 수 있다.

8.2. 약물 상호작용

제균 요법은 대부분 1~2주의 단기 투여이나, 고령이거나 여러 약제를 복용하는 환자에서는 상호작용이 실제 위해로 이어질 수 있다. 임상적으로 가장 중요한 것은 클래리스로마이신이며, 이 약제는 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)와 P-glycoprotein을 억제하여 함께 투여하는 약물의 혈중 농도를 상승시킨다.^{57,58}

스타틴과의 병용이 대표적이다. 인구 기반 코호트 연구에서 CYP3A4로 대사되는 스타틴 (심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴)을 복용하는 고령 환자가 클래리스로마이신을 함께 투여받은 경우, 아지스로마이신(azithromycin)을 투여받은 경우에 비해 30일 이내 횡문근융해증에 의한 입원 (RR 2.17), 급성 신손상 (RR 1.78), 전체 사망 (RR 1.56)이 증가하였다.⁵⁷ 칼슘통로차단제와의 병용에서도 클래리스로마이신군에서 급성 신손상과 저혈압에 의한 입원, 전체 사망이 증가하였다.⁵⁸ 콜히친(colchicine)과의 병용은 특히 위험하여, 신기능 저하 환자에서 클래리스로마이신을 동시에 투여받은 군의 사망률이 10.2%로 순차 투여군의 3.6%보다 높았다.⁵⁹ 이 밖에 와파린 (INR 상승), 디곡신, 타크로리무스와 상호작용과 QT 간격 연장에 유의해야 한다.

산 억제제와 클로피도그렐의 상호작용도 흔히 문제가 된다. 클로피도그렐은 CYP2C19에 의해 활성화되는 전구약물이므로, CYP2C19를 강하게 억제하는 오메프라졸이나 에소메프라졸과 병용하면 항혈소판 효과가 감소한다. 다만 무작위 대조 연구에서 오메프라졸 병용군과 위약군의 심혈관 사건에는 차이가 없었고 (RR 0.99), 위장관 출혈은 오히려 감소하였다 (RR 0.34).⁶⁰ 임상적 의미에 대해서는 논란이 있으나, 클로피도그렐을 복용하는 환자에서는 CYP2C19 의존도가 낮은 판토프라졸·라베프라졸이나 CYP3A4 중심으로 대사되는 일라프라졸, 또는 CYP2C19에 의존하지 않는 P-CAB을 선택하는 것이 합리적이다.

그 밖의 약제에서도 주의가 필요하다. 테트라사이클린은 칼슘, 마그네슘, 철분, 제산제, 유제품과 킬레이트를 형성하여 흡수가 감소하므로 이들과 시간을 두고 투여한다. 리파부틴은 CYP3A4를 유도하여 병용 약물의 농도를 낮추고, 골수 억제와 포도막염의 위험이 있어 혈구 수치의 감시가 필요하다. 레보플록사신은 QT 간격 연장과 건병증(tendinopathy)의 위험이 있고 양이온 제제와 킬레이트를 형성한다. 한편 메트로니다졸과 알코올의 disulfiram 유사 반응은 오랫동안 경고되어 왔으나, 대조 연구에서 혈중 아세트알데하이드 상승이나 객관적 반응이 확인되지 않아 그 근거가 약하다는 평가가 제기되었다.⁶¹ 다만 허가사항에는 여전히 음주를 피하도록 기술되어 있다.

실용적으로는 다음과 같이 정리된다. 고령이거나 스타틴, 칼슘통로차단제, 콜히친, 와파린을 복용하는 환자에서는 클래리스로마이신을 포함하지 않는 요법, 즉 비스무트 4제요법을 우선 고려한다. 클래리스로마이신을 사용해야 하는 경우에는 병용 약물을 일시 중단하거나 감량하고, 특히 신기능이 저하된 환자에서 콜히친 병용은 피한다. 클로피도그렐 복용 환자에서는 산 억제제의 종류를 조정한다.

8.3. 재감염과 재발의 구분

제균 성공 후 다시 감염이 확인되는 경우는 두 가지로 구분된다. 재발(recrudescence)은 완전히 제거되지 않고 억제되어 있던 원래 균주가 다시 검출되는 것으로, 대개 치료 후 12개월 이내에 나타나며 실질적으로 치료 실패에 해당한다. 재감염(reinfection)은 새로운 균주에 다시 감염되는 것으로 12개월 이후에 나타난다. 두 가지를 확실히

구분하려면 균주의 유전자 지문을 비교해야 하나 임상에서는 현실적이지 않으므로, 통상 12개월을 기준으로 삼는다.⁶²

국내 재감염률은 낮다. 국내 연구에서 연간 재감염률은 약 2~3%로 보고되었으며,⁶³ 최근 국내 코호트에서도 재발 3.9%, 재감염 3.7%/person-year이었고 치료 후 24개월 이내에 5.9%/person-year으로 높았다가 이후 2.0~2.4%/person-year으로 감소하였다.⁶⁴ 전 세계 메타분석에서 연간 재발률은 4.3%, 재감염률은 3.1%였고, 재감염률은 인간개발지수가 높은 국가에서 낮았다 (고소득 국가 3.1% 대 중·저소득 국가 10.9%).⁶² 즉 국내의 재감염률은 높지 않은 수준이다.

이 구분은 진료에서 두 가지 의미를 갖는다. 첫째, 제균 확인 검사의 시점이다. 요소호기검사는 치료 종료 후 최소 4주가 지난 뒤에 시행해야 하며, 그 전에 시행하면 억제된 균이 검출되지 않아 위음성이 나타난다. 둘째, 치료 후 12개월 이내에 다시 양성이 확인되면 이는 재감염이 아니라 재발, 즉 초기 치료 실패로 해석하는 것이 타당하다. 따라서 같은 요법을 반복하지 않고 이전 항생제 사용력과 내성을 고려하여 요법을 변경한다. 국내에서 재감염은 드물기 때문에, 치료 직후의 양성 소견은 새로운 감염보다 불완전한 제균이나 검사 시점의 문제일 가능성이 높다. 한편 가족 구성원을 함께 치료하면 재감염이 감소한다는 주장이 있으나, 이를 뒷받침하는 무작위 대조 연구는 부족하다.

결 론

H. pylori 제균 실패는 항생제 내성의 증가와 함께 약리학적 요인에 의해서도 발생한다. 본 종설에서 정리한 내용을 진료에 적용하면 다음과 같다. 항생제는 내성 소집단을 서로 억제하기 위해 병용하며, 아목시실린은 시간 의존성 살균을 보이고 반감기가 짧으므로 하루 3-4회로 나누어 투여한다. 전통적 PPI는 식전 30-60분에 투여하되, P-CAB이나 식사의 영향을 받지 않는 제형에서는 항생제와 함께 식후에 투여하여 복약을 단순화할 수 있다. 비스무트는 하루 4회 투여가 표준이나, 순응도가 문제가 되는 환자에서는 하루 2회 요법을 대안으로 고려할 수 있다.

항생제 내성의 적합도 비용은 내성 지형의 차이를 설명한다. 클래리스로마이신 내성은 대가가 작은 단일 변이로 생기고 보상 돌연변이로 유지되므로 확산되며, 한 번 실패한 환자에서는 재사용하지 않는다. 반면 아목시실린과 테트라사이클린 내성은 여러 변이가 필요하고 대가가 커서 드물게 유지되며, 이것이 구제요법에서 아목시실린을 재사용할 수 있는 근거이다. 다만 감수성 검사에 기반한 맞춤치료로도 완전한 제균에 이르지 못하며, 이는 이형내성, 생물막, 복약 순응도와 같이 감수성 정보로 알 수 없는 요인이 남기 때문이다. 따라서 제균에 실패한 환자에서는 항생제를 바꾸기 전에 복약 순응도와 산 억제, 치료 기간을 먼저 확인한다.

2025년 개정 국내 진료지침의 주요 구성 요소인 감수성 검사 기반 맞춤치료, P-CAB 기반 요법, 비스무트 포함 요법은 이러한 약리학적 요인과 관련된다. 다만 국내에서 사용 가능한 P-CAB은 테고프라잔으로, 현재까지의 자료로는 PPI 대비 우월성이 확인되지 않았으며, 고용량 이중요법은 국내 근거가 부족하여 지침에서 별도로 권고되지 않았다. 이들은 향후 국내 연구가 필요한 영역이다.

References

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347(15):1175-1186.
2. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016;150(5):

1113-1124.e5.

3. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication Rates of *Helicobacter pylori* in Korea Over the Past 10 years and Correlation of the Amount of Antibiotics Use: Nationwide Survey. *Helicobacter* 2016;21(4):266-278.
4. Bang CS, Kang SJ, Lim H, et al. Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea: 2025 Revised Edition. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2026;26(2):164-188.
5. Bang CS, Kang SJ, Lim H, et al. Evidence-Based Guidelines for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea: 2025 Revised Edition. *Helicobacter* 2026;31(4):e70149.
6. Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: A prospective multicenter study. *Helicobacter* 2019;24(4):e12592.
7. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* 2010;8(4):260-271.
8. Hasanuzzaman M, Bang CS, Gong EJ. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori*: Mechanisms and Clinical Implications. *J Korean Med Sci* 2024;39(4):e44.
9. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(1):5-12.
10. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of *Helicobacter pylori* with amoxicillin-based regimens. *J Clin Pharmacol* 2014;54(3):258-66.
11. Kim J, Gong EJ, Seo M, et al. Efficacy of Twice a Day Bismuth Quadruple Therapy for Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *J Pers Med* 2022;12(1):56.
12. Kim JS, Kim BW, Kim JI, et al. Empirical Therapy Versus Tailored Therapy of *Helicobacter pylori* in Korea: Results of the K-CREATE Study. *Helicobacter* 2024;29(4):e13126.
13. Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, Sachs G, Scott DR. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):972-979.
14. Windham IH, Merrell DS. Analysis of fitness costs associated with metronidazole and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2020;25(5):e12724.
15. Hong TC, El-Omar EM, Kuo YT, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region between 1990 and 2022: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(1):56-67.
16. Sue S, Kondo M, Sato T, et al. Vonoprazan and high-dose amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* first-line eradication: A single-arm, interventional study. *JGH Open* 2022;7(1):55-60.
17. Park SY, Lee EH, Kim D, Song YG, Jeong SJ. Novel Mutations Conferring Amoxicillin Resistance in

- Helicobacter pylori* in South Korea. Antibiotics (Basel) 2023;12(4):748.
18. Lee JW, Kim N, Choi SI, et al. Prevalence and trends of multiple antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in one tertiary hospital for 20 years in Korea. Helicobacter 2023;28(1):e12939.
 19. Noh JH, Kim JM, Jung HY, et al. Establishing Epidemiological Cutoff Values for *Helicobacter pylori* Strains in Korea: A Model-Based Analysis of Antibiotic Resistance Patterns. Gut Liver 2026;20(1):47-58.
 20. Chey WD, Howden CW, Moss SF, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2024;119(9):1730-1753.
 21. Scott DR, Sachs G, Marcus EA. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. F1000Res 2016;5:F1000 Faculty Rev-1747.
 22. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(10):1267-1272.
 23. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver 2017;11(1):27-37.
 24. Vakily M, Zhang W, Wu J, Atkinson SN, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. Curr Med Res Opin 2009;25(3):627-638.
 25. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2015;41(7):636-648.
 26. Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Oral Dose of Tegoprazan. Clin Ther 2021;43(8):1371-1380.
 27. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM, Nimmagadda K, Sullivan LM, Wolfe MM. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. Am J Med 2001;111(6):469-473.
 28. Lee GW, Kim JH, Moon W, et al. Is It More Effective to Prescribe a Proton Pump Inhibitor Separately before a Meal for the Eradication of *Helicobacter pylori* ? Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18(2):110-114.
 29. Choe AR, Tae CH, Choi M, Shim KN, Jung HK. Systematic Review and Meta-Analysis: Bismuth Enhances the Efficacy for Eradication of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2024;29(5):e13141.
 30. Han Z, Li Y, Kong Q, et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2022;27(6):e12930.
 31. Wang Y, Hu L, Xu F, et al. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Chem Sci 2017;8(6):4626-4633.
 32. Ge R, Sun X, Gu Q, et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins

- in *Helicobacter pylori*. J Biol Inorg Chem 2007;12(6):831-842.
33. 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(2):168-195.
 34. Kim JY, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS. Efficacy and safety of twice a day, bismuth-containing quadruple therapy using high-dose tetracycline and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2020;25(2):e12683.
 35. Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS. Twice-daily intake of bismuth-based quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A retrospective study on 10-day, 14-day, and half-dose antibiotic therapy. Helicobacter 2023;28(4):e12998.
 36. Cho JH, Jin SY. Comparison of Amoxicillin Administered Twice versus Four Times a Day in First-Line *Helicobacter pylori* Eradication Using Tegoprazan, Clarithromycin, and Bismuth: A Propensity Score Matching Analysis. Microorganisms 2024;12(10):1952.
 37. Graham DY, Lee SY. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. Gastroenterol Clin North Am 2015;44(3):537-563.
 38. Ding YM, Zhang QM, Li RL, et al. Tetracycline Three Times Daily Versus Four Times Daily in Bismuth-Containing Quadruple Therapy as the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Multicenter, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. Helicobacter 2024;29(4):e13121.
 39. Han Z, Zhang Q, Mirza IA, et al. Efficacy of Tetracycline Three Times Daily was Comparable to That of Four Times Daily for *Helicobacter pylori* Rescue Treatment: A Multicenter, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. Helicobacter 2024;29(3):e13102.
 40. Björkholm B, Sjölund M, Falk PG, Berg OG, Engstrand L, Andersson DI. Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(25):14607-14612.
 41. Trieber CA, Taylor DE. Mutations in the 16S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. J Bacteriol 2002;184(8):2131-2140.
 42. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Risk factors of rescue bismuth quadruple therapy failure for *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol 2019;34(4):666-672.
 43. Rhie SY, Park JY, Shin TS, Kim JW, Kim BG, Kim JG. Discovery of a Novel Mutation in DNA Gyrase and Changes in the Fluoroquinolone Resistance of *Helicobacter pylori* over a 14-Year Period: A Single Center Study in Korea. Antibiotics (Basel) 2020;9(6):287.
 44. Hanafi A, Lee WC, Loke MF, et al. Molecular and Proteomic Analysis of Levofloxacin and Metronidazole Resistant *Helicobacter pylori*. Front Microbiol 2016;7:2015.
 45. Lee JY, Kim N, Nam RH, In Choi S, Lee JW, Lee DH. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. Helicobacter 2019;24(6):e12660.
 46. Lee JY, Ahn JY, Choi IJ. Historical perspective of *Helicobacter pylori* treatment in Korea. Korean J

- Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15(4):211-221.
47. Chen PY, Wu MS, Chen CY, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2016;44(5):427-437.
 48. Kouhsari E, Sadeghifard N, Khadiv A, et al. Heteroresistance to clarithromycin and metronidazole in patients with a *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2022;21(1):19.
 49. Cho YS, Kim SM, Kang SH, et al. Comparison of Therapeutic Outcomes Between Concomitant Therapy and Tailored Therapy for *Helicobacter pylori*: A Multicenter, Prospective, and Randomized Study. Helicobacter 2025;30(3):e70040.
 50. Jin T, Wu W, Zhang L, et al. The efficacy and safety of Vonoprazan and Tegoprazan in *Helicobacter pylori* eradication: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Therap Adv Gastroenterol 2025;18:17562848251314801.
 51. Chey WD, Megraud F, Laine L, Lopez LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. Gastroenterology 2022;163(3):608-619.
 52. Bang CS, Lim H, Jeong HM, et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. Gut Microbes 2020;11(5):1314-1323.
 53. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21(14):4345-4357.
 54. McFarland LV, Malfertheiner P, Huang Y, Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. World J Meta-Anal 2015;3(2):97-117.
 55. Lim NR, Choi SY, Chung WC. Probiotic Supplementation for Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2023;23(1):34-41.
 56. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022;71(9):1724-1762.
 57. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2013;158(2):869-876.
 58. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. JAMA 2013;310(23):2544-2553.
 59. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. Clin Infect Dis 2005;41(3):291-300.
 60. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery

disease. N Engl J Med 2010;363(20):1909-1917.

61. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. Antimicrob Agents Chemother 2020;64(3):e02167-19.
62. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2017;46(9):773-779.
63. Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. *Helicobacter pylori* recurrence after first- and second-line eradication therapy in Korea: the problem of recrudescence or reinfection. Helicobacter 2014;19(3):202-206.
64. Lim NR, Kim J, Chung WC. Recurrence of *Helicobacter pylori* following successful eradication and clinical outcomes in Korean patients. Helicobacter 2024;29(1):e13036.