*Helicobacter Pylori*에 대한 약제의 감수성 검사

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 목암 생명공학연구소*

김진일, 성용직, 김성수, 방춘상, 박수현, 최명규,
김재광, 한석원, 정인식, 박두호, 염정선*

= Abstract =

In Vitro Susceptibility Testing of *Helicobacter Pylori* in Korea

Jin Il Kim, M.D., Yong Jick Sung, M.D., Seong Soo Kim, M.D., Choon Sang Bhang, M.D.,
Soo Heon Park, M.D., Myung Gyu Choi, M.D., Jae Kwang Kim, M.D., Sok Won Han, M.D.,
In Sik Chung, M.D., Doo Ho Park, M.D., Chung Sun Yum*

Department of Internal medicine, The Catholic University of Korea,
and Mogam Biotechnology Research Institute, * Seoul, Korea

Background : Eradication therapy is recommended for the patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer, because eradication of *H. pylori* means cure of peptic ulcer disease. The eradication rate of *H. pylori* can be reached to 80% with PPI based triple therapy in Korea. Drug sensitivity, gastric pH, and compliance are known to affect the eradication rate of *H. pylori*. In Korea, drug sensitivity has not been studied because of the difficulty of *H. pylori* culture. It is required that the specific antimicrobial regimens be chosen in consideration of the resistant strains in Korea.

Methods : To evaluate the susceptibility of the four antimicrobial agents (such as amoxicillin, tetracyclin, metronidazole, and clarithromycin) to *H. pylori*, and to determine the retreatment drugs for the patient who failed to initial eradication therapy, prospectively we evaluated 47 patients (23 duodenal ulcer, 11 gastric ulcer, 13 chronic gastritis). Upper endoscopy was performed in all patients, and *H. pylori* was cultured in blood agar plate included Claxo selective supplement A and drug sensitivity test was performed.

Results : The results were as follows: 1) Overall culture rate of *H. pylori* was achieved in 47 of 80 patients (58.8%). 2) The bactericidal activity of amoxicillin, tetracyclin, metronidazole, and clarithromycin was 91.5%,

*본 연구는 가톨릭 중앙의료원 연구비로 이루어 졌음.

교신저자: 정인식

소 속: 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 교수

주 소: 서울시 서초구 반포동 505 강남성모병원 내과 내시경실 ☎ 137-040

전 화: 02) 590-1656 FAX: 02) 590-2387

76.6%, 53.2%, and 76.6%, respectively. 3) The three strains (6.4%) were showed resistant to all four antibiotics.

Conclusion : In Korea, amoxicillin resistant strains were identified for the first time, clarithromycin and metronidazole resistant strains were more frequent than in other developed countries.

KEY WORDS : *H. pylori* culture ; Drug resistance.

서 론

Helicobacter pylori (이하 *H. pylori*)가 동반된 소화성궤양에서 *H. pylori*를 성공적으로 제균시키면, 궤양의 재발을 막을 수 있고¹⁾, 궤양의 치유를 가속화시킬 수 있으며²⁾, 궤양으로 인한 합병증을 예방할 수 있으므로³⁾, 궤양이 있는 환자의 삶의 질을 증진되고⁴⁾, 또 경제적으로도 이익이 된다⁵⁾. 그러므로 소화성궤양에서 *H. pylori*가 발견되면 제균 치료를 적극적으로 시행하여야 한다⁶⁾.

제균 효과에 영향을 미치는 가장 중요한 요인은 제균 약제에 대한 내성균의 출현이다⁷⁾. 일부의 항생제는 리보솜(ribosome)에서 단백질의 합성을 억제하고 세포벽의 합성을 억제하며 DNA 복제를 저해하나, 내성균은 구조적인 변화를 일으킴으로써 돌연변이를 유발하여 내성을 나타낸다. 그러나, *H. pylori*는 이와 같은 돌연변이 뿐만 아니라 형질 전환(transformation)에 의한 전이로 내성을 일으키기도 한다⁸⁾. 또 *H. pylori*의 경우는 혈액 내 항생제 농도보다는 위점막의 항생제 농도에 영향을 받으며, 위산이 항생제의 활성도에 많은 영향을 미친다. 이와 같은 위산의 농도는 24 시간을 주기로 시간에 따라 변화가 있고, *H. pylori*가 살고 있는 전정부와 체부에 따라 차이가 있으므로, *H. pylori*의 내성균에 대한 연구가 쉽지 않다. 한편, *H. pylori*는 성장 속도가 느리고 배양하는데 매우 까다로운 조건이 요구되므로 우리나라에서는 약제의 감수성 검사가 활발히 시행되지 않아 아직 항생제 선택에는 논란이 있다.

현재 우리 나라에서는 *H. pylori*의 제균 약제로 proton pump 억제제인 omeprazole을 기본으로

amoxicillin과 clarithromycin 2가지 항생제를 선택하는 OAC 삼제 요법과, bismuth를 기본으로 metronidazole과 tetracyclin을 사용하는 BMT 삼제 요법이 주로 사용되고 있다. 그러나 개발 도상국에서는 metronidazole과 clarithromycin에 대한 저항균주가 많이 있는 것으로 보고되고 있고^{9,10)}, 우리나라에서 이와 같은 약제로 치료했을 때, 제균율은 80% 내외로¹¹⁾ 서양에 비해 제균율이 떨어진다.

이에 연구자는 47명의 *H. pylori*가 감염된 상부 위장관 질환이 있는 환자를 대상으로 *H. pylori*를 배양하여 우리 나라에서 제균 약제로 주로 사용되는 amoxicillin, tetracyclin, metronidazole, clarithromycin에 대한 감수성 검사를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

1998년 3월 부터 1998년 9월 까지 가톨릭대학교 의과대학 부속 병원에 상부위장관 증상을 주소로 내원하여 내시경을 시행한 환자중 *H. pylori*에 감염된 환자 47명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 만성위염 13명, 위궤양 11명, 십이지장궤양 23명으로, 남자 33명, 여자 14명이며, 평균 연령은 44.6 ± 11.25 세 (26세-68세)였다.

대상 환자는 3개월 이상 상부 위장관 증상이 있는 만성위염과 궤양의 직경이 5mm 이상인 활동성 궤양이나 궤양의 반흔이 있는 18세에서 70세 사이의 환자중, 위궤양과 십이지장궤양이 함께 있는 환자, 악성 위궤양 환자, 위절제수술을 시행한 환자, 약제의 배설

에 영향을 미칠 간질환 및 신장질환이 있는 환자, 임신한 환자, 비스테로이드제 소염진통제로 유발된 궤양 환자, 최근 2개월 사이에 항생제나 proton pump 억제제를 복용한 환자는 제외하였다.

2. 위생검 조직

모든 대상 환자는 내시경 검사를 시행하여 update Sydney system에 따라¹²⁾ 전정부는 유문에서 2-3cm 떨어진 소만부에서 1점, 체부는 분문 하부 8cm 인 대만부에서 1점씩 조직 생검을 시행하였으며 *H. pylori* 유무를 알아보기 위해 rapid urease 시험을 병행하였다. rapid urease 시험은 전정부와 체부에서 위생검 조직 1개씩을 phenol red buffered 1% urea broth에 넣어 실온에서 24시간 이내에 urea broth의 색깔이 붉은 색으로 변화되는 것을 균 양성으로 판정하였다.

3. *H. pylori*의 배양

생검된 조직을 500 μ l의 brain heart infusion (BHI) broth에 넣어 운반한 후 vortex를 이용하여 강하게 흔들어 상층액 200 μ l를 혈액 한천 배지에 도말하였다. 10% CO₂와 습도 95%의 조건으로 보정된 CO₂ 배양기에서 37°C로 72시간 동안 배양하였다.

혈액 한천배지는 20 g/L tryptic soy agar, 22 g/L Colombia blood agar base, 7% sterile sheep blood에 vancomycin 10 mg/ml, polymycin-B 3.3 μ g/ml, bacitracin 20 mg/ml, nalidixic acid 10.7 g/ml, amphoterecin-B 5 mg/ml가 첨가된 Glaxo selective supplement A를 이용하였다.

혈액 한천배지에 물방울 모양의 집락이 보이면 위상차 현미경으로 *H. pylori* 특유의 만곡형 형태임을 관찰하고, urease, catalase 및 oxidase 검사를 시행하여 양성임을 확인한 후 3 회 계대 배양하여 순수 분리하였다.

4. 감수성 검사

순수 분리한 *H. pylori* 집락을 원판에 도말한 후 amoxicillin, tetracyclin, metronidazole, clarithromycin에 대한 감수성 검사를 시행하였다. 감수성 검사는 원판 확산 검사와 Epsilon-test(이하 E-test ; AB Biodisk, Solna, Sweden)를 병행하였다.

원판 확산 검사는 amoxicillin 10mg, tetracyclin 30mg, metronidazole 5mg, clarithromycin 15mg 용량의 원판을 사용하여, 내성의 판정 기준을 amoxicillin 8mm, tetracyclin 11mm, metronidazole 10mm, clarithromycin 13mm로 하였다.

E-test는 최소 억제 농도(MIC)가 amoxicillin 1 μ g/ml, metronidazole 16 μ g/ml, clarithromycin 2 μ g/ml 이상을 내성으로 판정하였다.

5. 통계 분석

통계 소프트웨어인 SPSS/PC+를 이용하여 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다.

결 과

1. *H. pylori*의 배양

H. pylori 양성인 총 80균주를 배양하여 이중 47 균주에서 3회 계대 배양에 성공하여 58.8%의 배양 성공율을 보였다.

2. 감수성 검사

47예의 *H. pylori* 균주에 대한 항생제 감수성 검사에서 amoxicillin 43예(91.5%), tetracyclin 36예(76.6%), metronidazole 25예(53.2%), clarithromycin 36예(76.6%)에서 항생제에 감수성을 보였다(Fig. 1).

- Amoxicillin(AX) : 43/47(91.5%)
- Tetracyclin(TC) : 36/47(76.6%)
- Metronidazole(MDZ) : 25/47(53.2%)
- Clarithromycin(CLA) : 36/47(76.6%)

Fig. 1. The bactericidal activity of amoxicillin, tetracyclin, metranidazole, and clarithromycin.

3. Metronidazole에서 성별에 따른 내성을

47예의 대상 환자 중 metronidazole에 내성을 보인 경우는 22예인 46.8% 있었으며, 성별로는 남자가 33명 중 13명으로 39.4%, 여자는 14명 중 9명으로 64.3%로 여자에서 더 높았다.

4. 모든 항생제에 내성을 보인 *H. pylori*

47예의 대상 환자 중 3예인 6.4%는 amoxicillin, tetracyclin, metronidazole, clarithromycin 등 4가지 항생제 모두에 내성을 보였다.

고 안

1983년 Warren과 Marshall에 의해 *H. pylori* 균이 분리 배양 된¹³⁾ 이후 *H. pylori*는 다양한 상부

위장관 질환을 유발하여¹⁴⁾ 소화성 궤양 및 그 재발에 중요한 원인이 되며¹⁵⁾, 제균 치료 후 재감염의 빈도는 1년에 1% 이하로 낮게 보고되고 있어¹⁶⁾, 현재 소화성궤양에서 *H. pylori*에 감염된 경우 항생제를 이용한 제균 치료는 적극 시행되고 있다. 제균 치료자의 궁극적인 목표는 제균율이 100%에 접근하는 것이나, 현재 우리 나라에서 보고되는 제균율은 80% 내외이다.

H. pylori 제균에 영향을 미치는 요인으로는 약제의 감수성, 위산의 농도¹⁷⁾, 및 환자의 약제에 대한 순응도(compliance)¹⁸⁾ 등이 알려져 있으며, 이중 가장 중요한 요인은 약제의 감수성이나, 항생제 종류의 선택에는 아직 논란이 있다. 현재 *H. pylori*에 대한 항생제의 감수성 검사를 시행하여, 제균율이 높은 약제를 조합하여 제균 요법으로 사용하고 있으며, 이중 proton pump 억제제를 근간으로 amoxicillin과 clarithromycin 등 2가지 항생제를 이용한 삼제 요법과¹⁹⁾ bismuth를 근간으로 metronidazole과 tetracyclin을 이용한 삼제 요법이²⁰⁾ 가장 많이 사용되고 있다.

H. pylori 균은 그람 음성 미세호기성 세균으로 균의 성장 속도가 느리고 배양하는데 매우 까다로운 조건이 요구되므로 우리 나라에서는 감수성 검사가 활발히 이루어지지 않는 형편이다. 본 실험에서 위 생검체를 운반 배지인 brain heart infusion broth에 넣은 후 3시간 이내에 배양을 하여야 활발한 균주를 얻을 수 있었으며, 10% CO₂와 95%의 습도 조건으로 보정된 CO₂ 배양기에서 37℃로 배양하면, *H. pylori* 이외에 오염된 여러 균주가 매우 쉽게 큰 집락을 형성하므로 vancomycin, polymycin-B, bacitracin, nalidixic acid, amphotericin-B 등의 항생제를 첨가하여 특히 곰팡이 균주의 배양을 억제 하였으며, 항생제를 많이 넣으면 *H. pylori*의 배양에 장애가 되었다. *H. pylori* 집락이 드문드문 형성되면 항생제의 감수성을 판독하는데 어려움이 생기므로 *H. pylori* 집락이 혈액 한천 배지 전체에 작은 물방울 모양으로 골고루 형성 되도록 3회 이상 계대 배양하여 순수 분

리하였다.

항생제 감수성 검사는 원판 확산 검사와 E-test를 함께 시행하였는데 결과가 대부분 일치하였으나, Xia 등의²¹⁾ 보고와 마찬가지로 일부에서 원판 확산 검사와 E-test의 결과가 일치하지 않는 경우가 있었다. 이 경우에는 보관된 균주를 다시 배양하여 결과가 일치 할 때까지 재 확인 하였으며, 대개 원판 확산 검사는 감수성과 내성의 결과가 분명하였으나, E-test의 경우는 결과가 기준치 주변에 있어 판독이 애매하므로 주로 원판 확산 검사의 결과를 따랐다. 원판 확산 검사는 내성의 판정 기준을 amoxicillin 8 mm, tetracyclin 11 mm, metronidazole 10 mm, clarithromycin 13 mm로 하였으며, E-test의 판정 기준은 최소 억제 농도(MIC)가 amoxicillin 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, metronidazole 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$, clarithromycin 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상을 내성으로 판정하였고, tetracyclin에 대한 E-test는 시행하지 못하였다.

Metronidazole은 최소 억제 농도는 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 낮지 않지만, 강산의 영향을 받지 않고, 위 점막에 농축이 잘 되므로 *H. pylori*의 제균 약제로 오래 전부터 사용 되어 왔다. 위 점막에 농축이 되는 기전은, 혈액 내 중성 pH 에서는 이온화되지 않고, 위 점막을 통과한 후 낮은 pH 에서 이온화되어, 위 점막을 되돌아오지 못하고 위 점막에 농축된다²²⁾. 그러나 내성이 일어나는 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

본 실험에서 metronidazole의 내성 균주 출현 빈도는 46.8%로 나타났으나, Reddy 등은²³⁾ 우리나라에서 95%로 보고하고 있으며, 한 등은²⁴⁾ 55%로 보고하고 있다. 이와같이 보고자에 따라 많은 차이가 있으나 우리나라에서의 내성율은 유럽의 7-45%²⁵⁾ 보다는 높고 개발도상국 70-90%¹⁰⁾ 보다는 낮을 것으로 생각된다. 그 이유는 우리나라에서 metronidazole은 복강내 감염이나 여성의 비뇨 생식기 감염시 많이 사용되었지만, 감염성 설사나 아메바 감염이 흔한 개발도상국 보다는 사용이 적었을 것으로 생각되기 때문이다. 이것은 우리나라와 비슷한 환경인 중국에서 내성율을 50-60%로²⁶⁾ 보고하고 있으며, 실제로

metronidazole이 포함된 약제로 치료 할 경우에도 제균율이 높은 것이 이를 뒷 받침 해주고 있다. 그러므로 우리나라에서 metronidazole의 내성율이 높은 것은 사실이나, 95% 라는 Reddy 등의 결과를 그대로 받아들이기는 어려우며, metronidazole에 내성을 보이는 경우에도 감수성을 보이는 경우와 제균율에는 차이가 없다는 보고가²⁷⁾ 있으므로, 우리나라의 현실을 감안 할 때 metronidazole을 제균 약제에서 배제시키는 데는 신중한 판단이 요구된다.

Amoxicillin은 *H. pylori*에 대한 최소 억제 농도가 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하로 매우 낮으므로 제균 약제로 사용되는 유일한 β -lactam계 항생제이다. 일반적으로 amoxicillin에 내성을 보이는 *H. pylori* 균주는 없는 것으로 알려져 있으며²⁸⁾, Streptococcus pneumoniae에 대하여도 마찬가지로 내성균이 없는 것으로 오래 동안 알려져 왔다. 그러나, 세포벽을 합성하는 효소인 페니실린 결합 단백질(penicillin-binding protein)에 대한 친화력이 떨어지면서 Streptococcus pneumoniae에 대한 감수성이 감소하였다. 최근 Dore 등은²⁹⁾ *H. pylori*에 정상적으로 존재하는 4개의 페니실린 결합 단백질 중 하나가 없어지면서 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 매우 높은 최소 억제 농도(MIC)를 나타낸다고 보고하였다.

본 실험에서는 47 균주 중 4 균주인 8.5%에서 amoxicillin에 내성이 있는 것으로 나타났다. Amoxicillin에 내성균이 없는 이유를 amoxicillin은 *H. pylori*에 대한 직접적인 살균의 효과가 있을 뿐 아니라 정상적인 성장이나 세포 부착을 막아 성장을 지연시키고, 또 약력학적으로 다른 항생제에 비해 산에 안정성을 보여 위산에 저항성이 있기 때문에 설명한다²⁸⁾. 그러나 우리나라와 같이 어릴 때 부터 penicillin에 노출될 기회가 많고, 일반 상기도 감염에도 amoxicillin이 남용되어 온 점을 고려하면, 다른 나라와 달리 저항 균주가 존재함을 설명 할 수 있을 것이다. Dore 등은³⁰⁾ 우리나라와 환경이 비슷한 이탈리아의 Sardinia 지방에서 제균 치료에 실패한 균주의 45%인 14 균주에서 amoxicillin에 저항성이 있

음을 보고하였고, 이중 6 균주에서는 amoxicillin 배지에서 *H. pylori*가 성장함을 확인하여 이를 뒷받침하였다. 한편 Dore 등은³¹⁾ amoxicillin에 저항성을 보이면 다른 β -lactam 항생제에도 저항성을 보인다고 보고하여, amoxicillin에 내성을 가진 *H. pylori* 균주의 존재를 시사하고 있다.

Clarithromycin은 macrolide 계열의 항생제로 *H. pylori*에 대한 최소 억제 농도가 0.03 μ g/ml로 낮고, 비교적 pH에 영향을 받지 않으며, 위 점막으로 확산이 잘되, *H. pylori* 제균에 중요한 항생제로 사용되고 있다. Clarithromycin은 세균의 리보솜에 결합하여 단백질 합성을 억제하며, *H. pylori*의 염색체 23S rRNA가 염기 서열 2142 혹은 2143의 위치에서 점 돌연변이(A $\rightarrow$ G, 혹은 A $\rightarrow$ C)를 일으키면 내성이 생긴다.³²⁾ 이와 같은 clarithromycin에 대한 내성 균주는 선진국에서 매우 드문 것으로 알려져 있어 유럽이나 미주 지역의 경우 1-4%¹⁰⁾, 국내에서도 한 등은 2.5%로 낮게 보고하고²⁴⁾ 있으나, 본 실험에서는 23.4%로 높게 나타났다. Clarithromycin은 비교적 최근에 임상에서 사용되기 시작해 약제 남용이 적어 내성율이 낮을 것으로 생각 되지만, 우리나라에서는 유럽이나 미주 지역 보다는 내성율이 높으며, 그 이유는 유사한 약물인 erythromycin이 남용된 것이 한가지 이유로 생각 된다. Clarithromycin은 새로운 macrolide 계열의 약물로 metronidazole을 대신하여 사용된다. 특히 metronidazole에 내성을 보이는 *H. pylori* 균주나 penicillin에 부작용이 있는 경우, 환자의 순응도가 좋지 않은 경우에는 효과적이지만, 가격이 비싸고 내성균이 점차 증가하고 있으며, 본 실험에서 내성균이 23.4%로 높게 나타나 우리나라의 경우 항생제 선택의 마지막 표준으로 결정하기에는 만족스럽지 않은 것으로 생각된다.

본 실험에서 tetracyclin의 내성율은 clarithromycin과 마찬가지로 23.4%로 비교적 높게 나타났다. Tetracyclin은 bismuth 및 metronidazole과 함께 병합 투여하면 제균율이 높아 고전적인 치료법으로 많이 사용되어 왔으나, 약제의 복용량이 많고 투여 기

간이 길며 부작용으로 인해 순응도가 낮다는 단점으로, 현재는 OAC 삼제요법이 많이 쓰이고 있다. 그러나 BMT 삼제 요법의 부작용은 주로 metronidazole에 의한 것이므로 tetracyclin이 amoxicillin을 대신할 수는 없겠지만, 우리 나라의 현실을 감안 할 때 나름대로의 역할이 있을 것으로 기대 된다.

*H. pylori*가 소화성궤양의 중요한 원인으로 많은 사람들이 인정하고 있으나 소화성궤양의 치료에는 아직도 H_2 수용체 길항제, proton pump 억제제를 비롯한 위산 분비 억제제와 국소적으로 작용하는 궤양 치료제 등이 임상에 많이 사용되고 있다. 그러나 *H. pylori*에 감염된 궤양 환자에서는 재발을 방지하기 위하여 *H. pylori*를 제거하여야만 치유되었다고 할 수 있다.

H. pylori 제균 치료법은 per protocol analysis 상 90% 이상, intention to treat analysis 상 80% 이상의 치료율을 보이고 부작용이 5% 이하이며 치료 후 내성균이 30% 이하인 약제조합이 바람직하다.

*H. pylori*의 치료에는 여러 가지 약제가 사용되는데 본 실험의 결과에 따르면 유럽이나 아시아 태평양 합의 도출에서 제시된 대로 국내에서도 proton pump 억제제를 기본으로 amoxicillin과 clarithromycin을 포함하는 삼제 요법이 첫 단계 치료로 가장 적합한 것으로 생각된다.

한편 본 실험에서 47균주 중 4가지 항생제 모두에 내성을 보인 경우가 3균주로 6.4% 있었다. 47균주 중 4균주가 amoxicillin에 내성을 보였으며 그중 1균주는 clarithromycin에 감수성을 보였고 나머지 3균주는 다른 3가지 항생제 모두에 내성을 보였다. 이러한 경우 치료에 문제가 있었다. 모두 내성을 보인 3균주 중, 2균주는 십이지장궤양을 일으켰고, 1균주는 위궤양을 일으켜, 십이지장궤양 2균주는 AOC 삼제 요법으로, 위궤양 1균주는 AOM 삼제 요법으로 치료하였으나, 모두 제균 치료에 실패하였다. 향후 이와 같은 경우의 치료 약제에 대한 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

*Helicobacter pylori*에 감염된 소화성 궤양에서 항생제를 이용한 제균 치료는 적극 시행되고 있으나, 가장 중요한 항생제 선택에는 아직 논란이 있다. 이에 연구자는 *H. pylori*가 감염된 상부 위장관 환자에서 *H. pylori*를 배양하여 항생제에 대한 감수성 검사를 시행하였다.

방 법 :

1998년 3월부터 1998년 9월까지 가톨릭대학교 의과대학 부속 병원에 상부 위장관 증상을 주소로 내원하여 내시경을 시행한 환자중 *H. pylori*에 감염된 환자 47명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 만성위염 13명, 위궤양 11명 십이지장궤양 23명으로 남자 33명, 여자 14명이며, 평균 연령은 44.6 ± 11.25 (26세-68세)세 였다. 대상 환자는 내시경 및 조직 생검을 시행하여 vortex를 이용하여 강하게 흔들어 상층액 200 μ l를 혈액 한천 배지에 도말한 후 10% CO₂와 습도 95%의 조건으로 보정된 CO₂ 배양기에서 37°C로 72시간 동안 배양하였으며, 혈액 한천 배지는 Glaxo selective supplement A를 이용하였다. *H. pylori* 집락이 나타나면 3회 계대 배양하여 순수 분리한 후 amoxicillin, tetracyclin, metronidazole, clarithromycin에 대한 감수성 검사를 시행하였다. 감수성 검사는 원판 확산 검사와 E-test를 병행하였다.

결 과 :

(1) 배양 성공률은 58.8% 였다. (2) *H. pylori*의 항생제에 대한 감수성 검사 47예에서 amoxicillin 43예(91.5%), tetracyclin 36예(76.6%), metronidazole 25예(53.2%), clarithromycin 36예(76.6%)에서 항생제에 감수성을 보였다. (3) 47예의 대상 환자중 3예(6.4%)에서 4가지 항생제 모두에 내성을 보였다.

결 론 :

H. pylori 균주에 대하여 감수성 검사를 조사한 결

과 우리 나라 에서는 amoxicillin에 대한 저항균이 처음으로 발견되었고, clarithromycin에 대한 저항균도 다른 나라보다 많았으며, metronidazole에 대한 저항균이 매우 많았다. 향후 4가지 항생제 모두에 내성을 보인 균주에 대한 치료 약제의 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;1:1233-5
2. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosic B. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308-12
3. Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestive* 1994;55:19-23
4. Wilhelmsen I, Berstad A. Quality of life and relapse of duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:824-9
5. Sonnenberg A. The costs of duodenal ulcer treatment with antibiotics. *Gastroenterology* 1994;105:A28
6. Yamada T, Ahnen D, Alpers DH. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272:65-59
7. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1716-27
8. Megraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 1998;115:1278-82

9. Glupczynski Y, Burette A, Goossen H, Deprez C, Butzler JP. Result of a multicenter European Survey in 1991 of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 1992;11:777-81
10. Olson C, Edmonds A. Primary susceptibility of *Helicobacter pylori* to clarithromycin compared to metronidazole in patients with duodenal ulcers associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1995;37:A814
11. 이동수, 김상우, 변병훈, 최종영, 양영상, 정인식, 박두호, 김부성. *Helicobacter pylori* 감염환자에 있어 삼제요법의 치료효과. 대한소화기학회지 1998;32:32-7
12. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the update Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81
13. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5
14. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324:1043-8
15. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996;100:42-51
16. Abu-Mahfourz MZ, Prasad VM, Santogade P, Cutler AF. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2025-8
17. Lobenz J, Tillenber B, Peitz U, Borsch G, Idstrom JP, Verdu E, Stolte M, Blem AL. Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 576-81
18. Graham DT, Lew GM, Malaty HM. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493-6
19. van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996;1:6-19
20. Harrison TR, editors. Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998
21. Xia H, Keane CT, Beattie S, Omorain CA. Standardization of disk diffusion test and its clinical significance for susceptibility test of metronidazole against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2357-61
22. Shore PA, Brodie BB, Hogben CAM. The gastric secretion of drugs: a pH partition hypothesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1957;119: 361-9
23. Reddy R, Osato M, Kim JG, Graham DY. Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appears to be rapidly increasing in the U. S. *Gastroenterology* 1996; 110:A238
24. 한동수, 조윤주, 손주현, 박경남, 강정옥. 한국인 십이지장 궤양 환자에서 분리된 *Helicobacter pylori* 균주의 약제 내성율. 대한소화기학회지 1997;29:727-33
25. Cayla R, Lamouliatte H, Megraud F, Quinton A. Primary resistance of *Helicobacter pylori* strains to metronidazole and clarithromycin in France in 1993. *Gastroenterology* 1994; 106:A61
26. Ching CK, Leung KP, Yung RWH. Prevalance of metronidazole resistance *Helicobacter pylori* strain among Chinese peptic ulcer disease patients and normal controls in Hong Kong.

Gut 1996;38:675-8

27. Wouden EJ, Thijs JC, Zwet AA, Kooy A, Kleibeuker JH. *Metronidazole resistance does not influence the efficacy of triple therapy with ranitidine, bismuth, clarithromycin and metronidazole for H. pylori infection. American Gastroenterological Association Symposium:1998 May 17-20;New Orleans(LA):1998: A294*
28. Hirschl AM, Rotter ML. *Amoxicillin for the treatment of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol* 1996;31:44-7
29. Dore MP, Graham DY, Sepulveda AR. *PBP-D a novel penicillin-binding pretein is involved in amoxicillin resistance in Helicobacter pylori. American Gastroenterological Association Symposium:1998 May 17-20; New Orleans(LA):1998:A109*
30. Dore MP, Sepulveda AR, Mura I, Realdi G,

Osato MS, Graham DY. Explanation for variability of omeprazole amoxicillin therapy? Tolerance of H. pylori to amoxicillin. American Gastroenterological Association Symposium:1997 May 10-16;Washington(DC):1997: A407

31. Dore MP, Osato MS, Reddy SG, Graham DY, Sepulveda AR. *Susceptibility of amoxicillin-resistant H. pylori to different β -lactam antibiotics. American Gastroenterological Association Symposium:1998 May 17-20;New Orleans(LA):1998:A279*
32. Versalovic J, Shortridge D, Kliber K, Griffy V, Beyer J, Flamm RK, Tanaka SK. Graham DY, Go MF. *Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:477-80