

<https://www.helicojournal.org>

Received October 30, 2023  
 Revised November 14, 2023  
 Accepted November 20, 2023

**Corresponding author**  
 Da Hyun Jung, MD, PhD  
 Division of Gastroenterology,  
 Department of Internal Medicine,  
 Yonsei University College of Medicine,  
 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,  
 Seoul 03722, Korea  
 E-mail: JUNGDH@yuhs.ac

**Availability of Data and Material**  
 Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the study.

**Conflicts of Interest**  
 The author has no financial conflicts of interest.

**Funding Statement**  
 None

**Acknowledgements**  
 None

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Does Types of 23S-Ribosomal RNA Point Mutations Affect *Helicobacter pylori* Eradication Rate in Clarithromycin-Based Triple Therapy?

Da Hyun Jung

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 클라리스로마이신 내성 종류가 헬리코박터 파일로리 제균율에 영향을 주는가?

정다현

연세대학교 의과대학 내과학교실

헬리코박터 파일로리균(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염은 만성 위염, 소화성궤양, 위 점막연관림프조직형 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) 및 위 선암의 발생 기전에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 전통적으로 *H. pylori* 제균요법은 표준 삼제요법(프로톤펌프 억제제+2개의 항생제[amoxicillin, clarithromycin 또는 metronidazole])을 사용하였으나 최근 국내 항생제 내성률의 증가로 인해 표준 삼제요법의 제균율은 약 70% 정도로 낮게 보고하였다.<sup>2</sup> 표준 삼제요법의 제균 실패의 가장 큰 원인은 clarithromycin 내성으로 국내 clarithromycin 내성은 지역별로 다르지만 20% 정도로 보고하였다.<sup>3</sup> Clarithromycin 내성은 23S 리보솜 리보핵산(ribosomal ribonucleic acid, rRNA) 유전자의 domain V의 점돌연변이(point mutation)에 의하여 일어나는 것으로,<sup>4</sup> 항생제 내성 검사에는 크게 2가지 방법이 있으며 표준 감수성 검사와 분자생물학적인 방법이 있다. *H. pylori* 제균치료에 있어 agar dilution 방법이나 Epsilometer 검사방법을 통해 개별적인 항생제 내성 검사를 시행하고 내성여부에 따른 개인별 맞춤 치료를 시행하는 것이 가장 이상적인 방법일 수 있겠으나 *H. pylori* 배양 조건이 워낙 까다롭고 여러 차례 배양을 해야 하는 등의 어려움이 있어 실제로 널리 시행하고 있지 않다. 또한, 표준 감수성 검사는 점돌연변이에 대한 정보를 알 수 없다는 단점이 있다.<sup>5</sup> 따라서, *H. pylori* 항생제 내성검사를 위해 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR), real-time PCR, 및 fluorescence in situ hybridization with deoxyribonucleic acid (DNA) probes 등을 이용한 분자생물학적인 방법들이 많이 개발되었다.<sup>6,7</sup> Clarithromycin 내성과 관련하여 아시아 지역에서는 A2143G, A2142C/G, A2144G 돌연변이가 관련성이 있다고 보고하였고,<sup>8-11</sup> 국내에서는 A2142G, A2143G, A2144G, T2182C, T2190C,

A2223G, C2195T 등의 23S rRNA 유전자 점돌연변이를 간헐적으로 보고하였다.<sup>12-15</sup> Clarithromycin에 대한 내성은 대부분 23S rRNA gene의 2142 혹은 2143 위치의 점돌연변이에 의하여 일어나는 것으로 알려져 있다. 이러한 점돌연변이와 clarithromycin 내성 사이의 인과 관계는 확실하게 입증되지 않았지만, 점돌연변이가 일어나는 부위가 clarithromycin의 *H. pylori* 결합에 영향을 주는 부위로 밝혀져 있다. 현재 분자생물학적인 방법을 이용한 상업화된 *H. pylori* 항생제 내성 진단키트들은 대부분 A2142G, A2143G와 A2142C의 점돌연변이를 검사하고 있다.

이번 논문에서는 기존의 연구에서 수집한 A2142G와 A2143G 점돌연변이 결과를 바탕으로 헬리코박터 파일로리 표준 삼제요법(esomezole 40 mg, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, 하루에 2번, 10일)의 제균성공률을 분석하였다.<sup>16</sup> 분석 결과 A2142G의 경우 점돌연변이가 있더라도 100%의 제균성공을 보인 반면, A2143G 점돌연변이의 경우 16.7%로 낮은 제균성공률을 보였다. 하지만, A2142G 점돌연변이가 3명, A2143G 점돌연변이가 총 6명으로 분석에 포함된 수가 매우 적었기 때문에 제한점이 있다. 따라서, 기존 문헌을 바탕으로 추가적인 메타 분석을 시행하였다. 메타분석 결과를 살펴보면 본 연구결과와 마찬가지로 A2142G 점돌연변이의 경우 93.9%의 제균성공률을 보였으나 A2143G 점돌연변이의 경우 wild type에 비해 낮은 제균성공률을 보였다. 각각의 연구에서 사용된 *H. pylori* 제균치료는 표준 삼제요법을 7일에서 10일간 사용하였다. 따라서 본 연구의 저자들은 A2143G 점돌연변이가 clarithromycin 내성에 있어서 가장 중요한 인자라고 보고하였다. 하지만 메타분석에 포함된 A2142G 점돌연변이의 경우 6개 연구에서 총 25명이 포함되었고 각각 개별 연구에 포함될 수도 대부분 5명 미만으로 그 수가 매우 적기 때문에 A2142G 점돌연변이가 clarithromycin 내성에 미치는 영향에 대해 평가하기에는 숫자가 적다고 하겠다. 그리고 점돌연변이 외에도 clarithromycin 내성에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들에 대해 추가적인 분석을 시행하지 못했다는 제한점이 있다.

최근 개정된 가이드라인에 따르면 표준 삼제요법으로 *H. pylori* 제균치료를 시행하는 경우 clarithromycin 내성 검사를 권고하였고, 이전 연구에 따르면 PCR을 이용한 *H. pylori* 제균성공률은 90% 이상의 뛰어난 결과를 보여주었다.<sup>17,18</sup> 따라서, 표준 삼제요법을 사용한 제균치료를 시행하기에 앞서 적극적으로 clarithromycin 내성 검사를 시행한 뒤에 제균치료를 시행하는 것이 장기적으로 항생제 내성균의 발생을 줄이고, 불필요한 항생제 남용을 막는 데 도움이 될 것이다. 본 연구처럼 *H. pylori* 제균성공률을 높이기 위한 항생제 내성 기전

을 밝히는 추가적인 대규모 연구가 필요할 것으로 생각되고 내성 기전에 대한 연구 결과가 쌓여나간다면 현재 낮은 *H. pylori* 제균성공률을 높이는데 큰 발판이 될 것으로 기대한다.

## ORCID iD

Da Hyun Jung

<https://orcid.org/0000-0001-6668-3113>

## REFERENCES

- 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;150:1113-1124.e5.
- Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: 2020 revised edition. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:261-287.
- Lee JY, Kim N, Nam RH, Choi SI, Lee JW, Lee DH. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. *Helicobacter* 2019;24:e12660.
- Jung DH, Kim JH, Jeong SJ, et al. Peptide nucleic acid probe-based analysis as a new detection method for clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut Liver* 2018;12:641-647.
- Rüssmann H, Adler K, Haas R, Gebert B, Koletzko S, Heesemann J. Rapid and accurate determination of genotypic clarithromycin resistance in cultured *Helicobacter pylori* by fluorescent in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 2001;39:4142-4144.
- Oleastro M, Ménard A, Santos A, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003;41:397-402.
- Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2009;47:3600-3607.
- Kim T, Song HJ, Shin SY, et al. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* associated with 23S rRNA point mutations in Jeju Island. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:252-258.
- Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2002;40:649-653.
- Xuan SH, Zhou YG, Shao B, et al. Enzymic colorimetry-based DNA chip: a rapid and accurate assay for detecting mutations for clarithromycin resistance in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2009;58:1443-1448.
- Maeda S, Yoshida H, Matsunaga H, et al. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains by a preferential homoduplex formation assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:210-214.
- Kim JM, Kim JS, Kim N, et al. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. *J Microbiol Biotechnol* 2008;18:1584-1589.
- Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:536-543.
- Lee JH, Shin JH, Roe IH, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1600-1603.
- Eun CS, Han DS, Park JY, et al. Changing pattern of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korean patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2003;38:436-441.
- Park G, Kim B, Chung H, Kim SG, Cho SJ. Types of 23S ribosomal RNA point mutations affecting *Helicobacter pylori* eradication rates in clarithromycin-based triple therapy. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2023;23:268-276.
- Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. Cost-effectiveness of a tai-

lored *Helicobacter pylori* eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:700-706.

18. Gweon TG, Kim JS, Kim BW. An economic modeling study of *Helicobacter pylori* eradication: comparison of dual priming oligonucleotide-based multiplex polymerase chain reaction and empirical treatment. *Gut Liver* 2018;12:648-654.