



Review Article / 종설

Helicobacter pylori Infection에 관한 합성의약품 대비 한약의 효과에 대한 체계적 문헌고찰: PubMed를 중심으로

조은지¹, 정설¹, 곽승연¹, 정의민^{2*}

¹상지대학교 한의과대학

²상지대학교 한의학과 내과학교실

Systematic Review of the Effects of Herbal Medicine Versus Synthetic Drugs on Helicobacter Pylori Infection

Eun Ji Cho¹, Seol Jeong¹, Seung Yeon Gwak¹, Ui Min Jerng^{2*}

¹College of Korean Medicine, Sangji University

²Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sangji
University

ABSTRACT

Objective : This systematic review was conducted to investigate the effect of herbal medicine on *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) infection compared to amoxicillin included synthetic drugs.

Methods : Relevant randomized controlled trials(RCTs) which were published prior to December 26, 2020, were collected using PubMed database. Risk of bias evaluation and data extraction were done independently by two reviewers, and the third reviewer reassessed mismatching parts.

Results : Two RCTs testing two different herbal medicines against synthetic drugs solitary treatment or synthetic drugs with placebo for herbal medicine were included. One study reported that there was no significant difference between the eradication rate of synthetic drugs and the herbal medicine. The other study did not report the eradication rate of the herbal medicine. One study reported histologic severity, the other reported dyspepsia score as efficacy indicators. There was no adverse event reported in all studies. However, the number of included RCTs was too small, the quality of reported data was not enough to verify efficacy of herbal medicine, and there were some methodological problems.

© 2021 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusion : It was difficult to conclude that solitary treatment of herbal medicine was as effective as amoxicillin included synthetic drugs for *H. pylori* infection.

Key words : *Helicobacter pylori*, Herbal medicine, Synthetic drugs, Amoxicillin, Systematic review.

I. 서론

Helicobacter pylori(*H. pylori*)는 급성과 만성위염, 위·십이지장궤양, 위암 발생의 주요 원인으로 잘 알려져 있다. 국내 십이지장궤양 환자의 90~95%, 위궤양 환자의 60~80%에서 *H. pylori*가 발견되며, *H. pylori*를 제거하면 소화성궤양의 재발률이 현저히 감소된다. 2018년 국가암통계에 따르면 한국인에게 가장 많이 발병하는 암종은 위암이다. *H. pylori*는 위암과의 연관성이 입증되어 있는 상태로, 1994년 세계보건기구(WHO)에서 분명한 위암의 발암인자로 분류하였으며, 여러 연구에서 위암발생의 위험도를 약 3.8배 증가시키는 것으로 알려져 있다.

2013년에 개정된 *H. pylori* 진단 및 치료에 대한 임상진료 지침을 바탕으로 현재 우리나라에서 *H. pylori*의 제균요법은 프로톤펌프 억제제와 2개의 항생제를 포함한 표준3제요법을 일주일간 사용하는 경우에만 인정하고 있으며 치료에 실패할 경우 14일 동안 bismuth quadruple therapy를 우선적으로 선택하도록 권장된다¹⁾.

항생제의 부작용이나 독성의 위험성으로 인해 감염질환에 대한 한약을 활용한 연구가 늘어나는 추세이다. 한약의 항균활성에 관한 연구를 국내 특허와 논문을 중심으로 분석한 결과, 특허 등록은 2000년대 초반 이후 지속적으로 증가하는 추세를 보였다. 전체 특허에서 항균 실험에 사용된 균은 총 83종으로, 27종이 그람음성균이었으며 그 중 *H. pylori*가 3회로 비교적 높은 빈도로 보고되었다²⁾. *H. pylori*에 대한 많은 한약실험연구들³⁻⁵⁾과 임상연구들^{6, 7)}에서 한약의 유효성을 보고하고 있으며, 실제 임상에서 한약에 의한 *H. pylori*제균된 사례도 보고되었다⁸⁾. 하지만 한약이 임상에서 효과가 있는지에 대해서 현재까지 명확히 밝혀지지는 않았다. 본 논문에서는 체계적 문헌고찰을 통해 *H. pylori*에 대한 amoxicillin을 포함한 합성의약품 대비 한약의 항균효과

를 분석해보고, 향후 나아가야 할 연구의 방향에 대해 고찰하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 분석대상 선정기준

한약 투여군과 amoxicillin을 포함한 합성의약품 투여군의 약물 투여효과 비교를 목적으로 하였다. 1986년부터 2020년까지 출판된 논문 중 무작위대조연구(RCT)에 해당하는 연구를 선정하였다. 혈청검사상 *H. pylori* 양성인 환자를 대상으로 진행된 연구를 분석대상으로 선정하였다. 치료군은 한약투여군 및 한약투여군과 합성의약품 위약 병행투여군으로 설계되어 있는 것을, 대조군의 경우 합성의약품 투여군 및 합성의약품과 한약에 대한 위약 병행투여군으로 설계되어 있는 것을 분석대상으로 하였다. 한약, amoxicillin을 포함한 합성의약품, 각각에 대한 위약투여 외의 다른 처치가 병행된 환자는 분석에서 제외하였다.

2. 분석대상 수집방법

자료 수집은 국외 데이터베이스인 PubMed를 이용하였다. 한약과 amoxicillin의 병용투여를 연구하기 위하여 연구 대상에 대한 검색어로 amoxicillin과 관련된 용어와 한약의 사용과 관련된 용어를 포함하여 검색을 실시하였다. Amoxicillin 관련 용어로는 Amoxil, Wymox, Trimox, Polymox, Clamox, Penamox, Actimoxi 등을 사용하였다. 한약과 관련된 용어로는 medicinal plant, pharmaceutical plant, healing plant, medicinal herb, Phytotherapy, pharmacognosy, herbal medicine, plant extracts 등을 사용하였다. 한약의 사용과 관련된 용어 각각은 OR 연산자를 이용하였고, 각 용어의 분류 간에는 AND 연산자를 이용하여 검색을 실시하였다.

이 중 *H. pylori* 감염에 관한 논문을 추출하여 문헌분

*Corresponding author: Ui Min Jerng, Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University, 83, Sangjidae-gil, Wonju 26338, Republic of Korea.

Tel : +82-33-741-9246, Fax : +82-0504-313-4719, E-mail : healmind@paran.com

•Received : August 9, 2021 / Revised : August 17, 2021 / Accepted : October 6, 2021



석을 시행하였다.

3. 비뚤림 위험 평가

무작위대조연구에 대한 비뚤림 위험 평가를 위해 Cochrane Risk of Bias criteria에 따른 6개 평가항목(무작위 배정 순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림)에 따라 비뚤림 위험 정도를 3개의 범주(높음, 낮음, 불확실)로 평가하였다. 2명의 연구자가 독립적으로 비뚤림 위험을 시행하였고, 평가결과가 일치하지 않을 경우 다른 1명의 연구자가 재평가를 실시하여 3명의 연구자가 평가결과를 논의하여 평가결과를 산출하였다.

4. 데이터 추출

각 연구에서 제시하고 있는 주요 결과변수 및 결과값을 도표로 정리하여 문헌고찰을 실시하였다. 비뚤림 위험 평가와 마찬가지로 2명의 연구자가 독립적으로 추출하여 추출결과를 서로 대조하였으며, 추출된 결과가 일치하지 않을 경우 또 다른 1명의 연구자가 추출을 시행한 후 3명의 연구자가 논의하여 데이터를 추출하였다.

2개 이상의 논문에서 동일한 결과변수를 제시하였을 경우에는 해당 변수에 대한 메타분석을 시행하였고, 그렇지 않을 경우에는 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

Ⅲ. 결과

1. 문헌 선정

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) 2009 flow diagram을 문헌 선정에 이용하였다. 검색식을 이용하여 검색한 논문은 총 67편이었다. 이 중 논문 제목 및 초록을 확인하여 무작위 대조연구가 아닌 실험연구, 임상보고, 관찰연구, 한약을 사용하지 않은 연구인 것을 1차적으로 제외하여 총 16편의 논문을 선정하였다.

이후 문헌을 분석하여 *H. pylori* 감염과 관련 없는 연구(n=6), 한약과 다른 약물을 병용 투여한 연구(n=5)를 제외하여 총 6편의 논문이 2차적으로 선정되었다. 그러나 이 중 5개 논문⁹⁻¹³이 동일한 연구를 바탕으로 발표된 것이므로 한 개로 간주하였다. 최종적으로 2편^{12, 14}의 무작위 대조연구를 선정하였다. 문헌 선택에 대한 흐름은 Fig. 1과 같다.

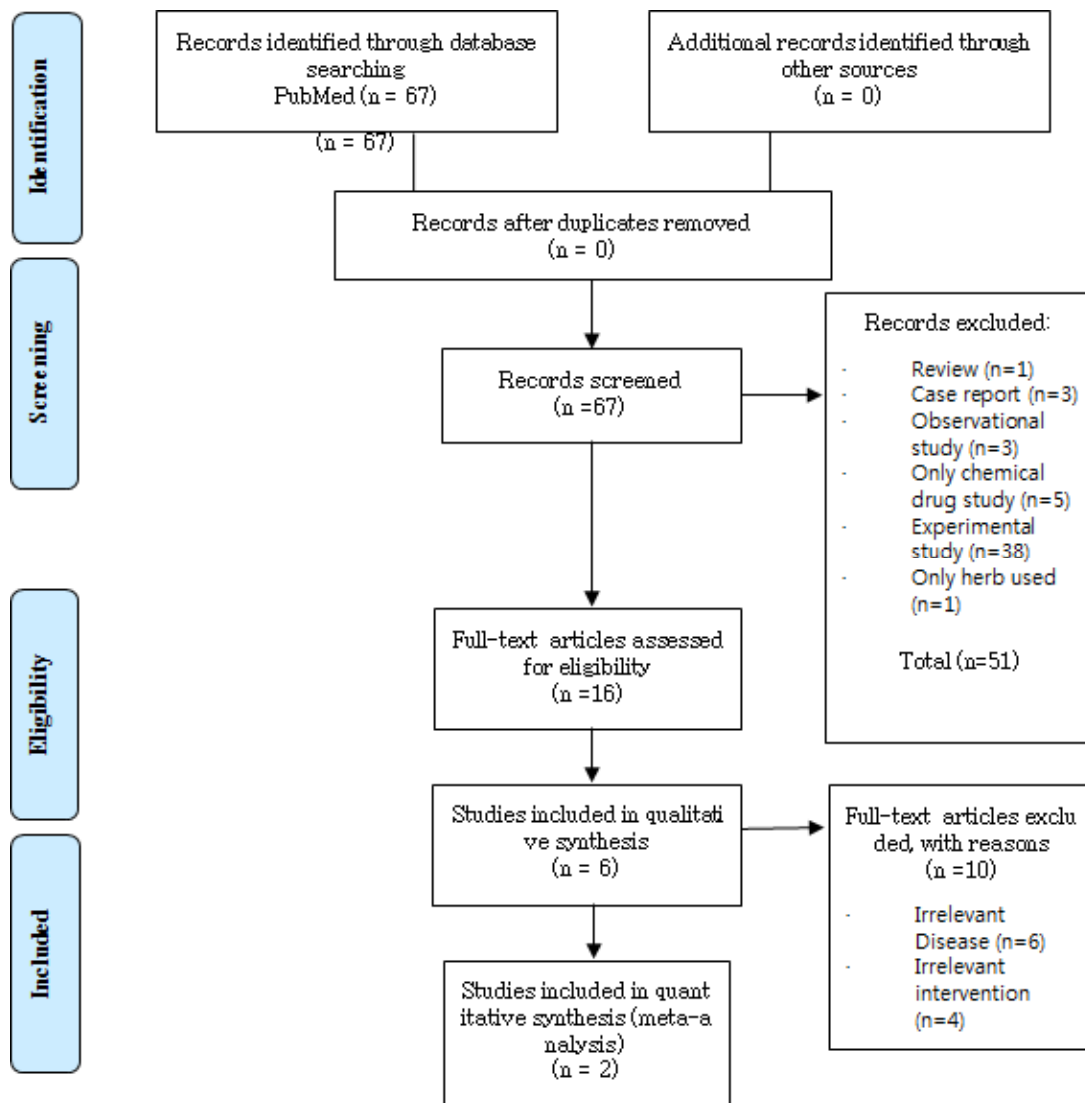


Fig. 1. PRISMA flow diagram for effect of synthetic drugs and herbal drugs for *Helicobacter Pylori* infection. N: number

2. 연구분석

1) 비뮴림 위험

Cochrane에서 제시한 ‘Risk of bias’ 평가 기준에 따라 평가하였다. 평가 결과는 Fig. 2와 같다. Asif 등의 연구¹⁴⁾는 연구대상자 및 연구자에 대한 눈가림에서 비뮴림 위험이 높았고 평가자에 대한 눈가림에서 비뮴림 위험이 낮았다. 불완전한 결과에 대한 비뮴림은 2개의 연구 모두 높게 나타났다. 선택적 보고에 대한 비뮴림은 Asif 등의 연구¹⁴⁾에서는 낮게 나타났고, You 등의

연구¹²⁾에서는 높게 나타났다. 기타 비뮴림은 2개의 연구 모두 낮게 나타났다. 순서생성 영역의 비뮴림 위험의 경우 You 등의 연구¹²⁾와 Asif 등의 연구¹⁴⁾ 모두 블록무작위배정이 이루어졌다고 기술되어 있으나 무작위에 이용된 구체적인 방법이 제시되지 않아 unclear로 판정하였다. 배정은폐 영역의 경우 두 연구 모두 은폐가 되었는지 안되었는지 확인되지 않아 unclear로 판정하였다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asif 2015	?	?	-	+	-	+	+
You 2006	?	?	?	?	-	-	+

Fig. 2. Risk of bias summary.

+ : low risk of bias, - : high risk of bias, ? : unclear risk of bias.

2) 실험군/대조군 설계

You 등의 연구¹²⁾는 한약보조제만 사용하고 amoxicillin, omeprazole과 비타민보조제에 대해서는 위약을 복용한 군과, amoxicillin, omeprazole만을 투여하고 한약보조제와 비타민보조제의 위약을 복용한 군을 비교 분석하였다. You 등의 연구¹²⁾는 amoxicillin과 omeprazole, 한약보조제, 비타민보조제 3가지 중재방법과 각각의 위약을 2×2×2형태의 요인설계로 투여하여 총 8개의 군으로 나누어 진행하였다. 사용된 한약보조제는 Kyolic으로 알려져 있는 마늘추출물이었다. 혈청검사 상 *H. pylori* 양성인 환자들(n=2,258)은 다시 amoxicillin과 omeprazole (n=1,130), 위약(n=1,128)군으로 나누어져 각각 2주 복용 후 ¹³C urea breath tests (CUBT)가 이루어졌다. 그런 다음 항생제 치료가 이루어진 군에서 호기검사 양성인 환자들(n=382)을 대상으로 같은 약을 2주 더 복용하도록 조치했다. 눈가림 유지를 위해 위약을 복용한 환자들 중에서도 비슷한 수의 사람들

(n=383)에게 같은 위약을 2주 더 복용하도록 조치하였다. 첫 번째 치료가 끝난 후 혈청검사 상 음성을 포함한 모든 대상에게 마늘 추출물과 비타민 보조제, 각각의 물질에 대한 위약을 투여하기 시작하여 약 7.3년 간 복용하게 하였다. 1999년과 2003년에 두 번의 조직검사를 시행하였고, 조직검사 점수에는 The Chinese criteria¹⁵⁾를 적용하였다.

You 2006¹²⁾는 35-64세를 대상으로 한 연구였으며, 연구 시작 당시 합성의약품 투여군의 평균나이는 46.8세, 남성의 비율은 50.2%로 제시되었다. 한약 투여군의 평균나이는 46.8세 남성의 비율은 50.7%였다. 위장관의 암전구병변 외 다른 기저질환을 갖고 있는 자는 제외되었다.

Asif 등의 연구¹⁴⁾에서는 혈청학적 검사 결과 *H. pylori* 양성인 환자들을 두 개의 군으로 나누어 Pylorex Plus와 quadruple therapy의 중재방법을 각각 시행하였다. 제균율과 치료전, 2주 후, 한달 후 증상 개선 정도

를 평가하였다. 합성의약품 투여군의 평균나이는 35세, 남성 45명과 여성 45명으로 이루어졌고, 한약 투여군의 평균나이는 36.5세, 남성 52명과 여성 34명으로 이루어졌다. 소화불량과 C-urea 호기검사 양성 외의 소화기 증상을 나타내거나 질환을 진단받은 자는 제외되었다.

3) 약물효과의 평가지표

(1) 제균율

일차적인 *H. pylori* 제균 요법으로 적합하기 위해서는 최소한 80% 이상의 제균율을 보여야 한다¹⁶⁾. 포함된 두개의 연구 모두 각 군별 제균율을 보고하였다.

You 등의 연구¹²⁾에서는 혈청학적 검사 결과 *H. pylori* 양성인 환자들을 대상으로 합성의약품을 2주간 투여한 후 제균율을 측정하여 제시하였다. 결과에 따르면 1130명 중 703명(62%)이 성공적으로 제균되었고, 제균되지 않은 환자들을 대상으로 동일한 약물로 2차 치료하여 최종적으로 827명(73%)의 환자가 제균에 성공하였다. 한약은 제균 이후 제균 목적이 아닌 조직학적인 변화 목적으로 투여되었으므로 한약의 제균율은 제시되지 않았다.

Asif 등의 연구¹⁴⁾에서 치료 후 4주가 지난 시점에서 *H. pylori*의 제균율을 측정하였다. 검사 결과 합성의약품 군에서는 90명 중 56명(62.2%)이 제균에 성공하였고, 한약군에서는 86명 중 48명(55.8%)이 제균에 성공하여 한약이 합성의약품과 비슷한 효과를 가지고 있음을 알 수 있었다($P=.4771$). 그러나 두 군 모두 70% 아래의 낮은 제균율을 보여 큰 의미가 없었다.

(2) Histologic severity score

두 개의 연구 중 You 등의 연구¹²⁾에서만 histologic severity score에 대한 보고가 있었다. 1999년, 2003년 두 번의 내시경을 이용한 조직검사가 이루어졌다. 7개

의 표준 위치에서의 생검 결과 가장 높은 점수에 따라 등급이 매겨졌다. You 등의 연구¹²⁾에서 보고된 바에 따라 이형성, 위암으로 진단된 경우(≥ 6 점)와 중증도 만성 위축성 위염, 장상피화생, 이형성, 위암으로 진단된 경우(≥ 3 점) 두가지로 나누어 분석하였다. *H. pylori* 혈청 양성인 환자들 중 합성의약품군은 283명, 한약군은 282명이었다. 한약군은 6점 이상인 경우가 1999년에 13.5%, 2003년에 31.8%, 3점 이상인 경우는 1999년에 75.6%, 2003년에 75.7%이었다. 합성의약품군은 6점 이상인 경우가 1999년에 14.5, 2003년에 30.3, 3점 이상인 경우가 1999년에 67.7%, 2003년에 66.1%이었다.

(3) Dyspepsia score

두 개의 연구 중 Asif 등의 연구¹⁴⁾에서만 dyspepsia score에 대한 보고가 있었다. 이 연구에서는 특수한 점수표를 사용하여 환자들로부터 직접 복부통증, 역류, 심부 통증, 소화불량, 장내가스, 메스꺼움, 구토, 트림을 포함한 소화기 증상들에 대한 정보를 수집하였다(무증상, 0; 경도, 1; 중등도 2; 중증, 3). 각 증상들의 점수는 최소 0, 무증상에서 최대 3, 중증 사이 범위였다. 각각 증상의 강도를 기준으로 점수화해서 점수를 산출하였는데 환자들 모두 치료 후 2주, 4주가 지난 시점에서 치료 전에 비해 모든 증상들의 점수가 감소하였다.

그러나 dyspepsia score는 한약군과 합성의약품군의 결과로 비교되지 않았고, 각 군 내에서 시점별로 비교한 자료에 해당 평균/표준편차로 제시하지 않고 중앙값과 사분위값으로 제시하였으므로, 메타분석에 활용하기에 적합하지 않았다.

(4) 안전성 지표

두 개의 연구 모두 모든 군에서 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였다.

Table 1. Summary of Randomized Controlled Trials

First Author (Year)	Disease	Intervention (sample size)	Control (sample size)	Herb components	Outcome	Result (이분형)		Result (연속형) (Mean±SD)	Adverse (Mean event ±SD)
						Intervention (%)	Control (%)		
You 2006	<i>H. pylori</i> infection	Herbal drug(7.3yrs) + Placebo for vitamin (7.3yrs), Placebo for amoxicillin& omeprazole (2wks) (n=282)	Amoxicillin&omeprazole (2wks) + Placebo for herbal drug (7.3yrs), Placebo for vitamin (7.3yrs) (n=283)	Garlic extract(Kyolic) 200mg	1. Rate of Histologic severity score above 6 (%) 1-1. 1999 1-2. 2003 2. Rate of histologic severity score above 3 (%) 2-1. 1999 2-2. 2003	n=282	1-1. 14.5 1-2. 30.3	n=283	None
Asif 2015	<i>H. pylori</i> infection	Herbal drug (15d) (n=86)	Omeprazole, Amoxicillin, Metronidazole, Bismuth compound (7d) (n=90)	Curcuma longa rhizomes (150 mg), M phillipinesis fruits (150 mg), G glabra roots (100 mg), Zingiber officinale rhizomes (100 mg).	1. <i>H. pylori</i> eradication rate	1. 55.8% (48/86)	1. 62.2% (56/90)	None	

H. pylori: *Helicobacter pylori*; Yrs: years; wks: weeks; d: days; n: number; SD: Standard deviation

Table 2. Components of Herbal Drugs

	Herb components
You 2006	① Allii Bulbus (Allium sativum) (Kyolic, Garlic extract) (大蒜) 200mg
Asif 2015	① Curcumae Longae Rhizoma (Curcuma longa rhizomes)(薑黃) 150 mg
	② Mallotus philippinensis (Mallotus philippinensis) 150 mg
	③ Glycyrrhizae Radix (Glycyrrhiza glabra Linné) (光果甘草) 100 mg
	④ Zingiberis Rhizoma (Zingiber officinale rhizomes)(乾薑) 100 mg

IV. 고찰

두개의 논문에 대한 체계적 문헌고찰을 시행한 결과 한약과 amoxicillin을 포함한 합성의약품 모두 제균율과 histologic severity score에 있어 유의한 효과를 관찰할 수 없었다. Dyspepsia score는 두 군 모두 감소하였으나 두 군간의 차이는 보고되지 않았다. 두 군 모두 이상반응이 보고되지 않았다.

You 등의 연구¹²⁾에 따르면 *H. pylori* 감염 후 한약 투여는 생검 결과 조직학적 호전을 보여주지 못했다. 그럼에도 불구하고 Asif 등의 연구¹⁴⁾에 따르면 한약투여는 *H. pylori* 제균 여부와 상관없이 증상점수에 뚜렷한 호전을 보여주었다.

그러나 이 연구에는 여러 한계점들이 존재했다. 첫째, 합성의약품 군과 한약군의 제균율을 비교할 수 없었다. 합성의약품은 *H. pylori*제균을 위해 투여된 반면 한약은 제균 이후에 투여되었기 때문이다. 둘째, 실제 검사한 사람들과 수와 결과로 보고 사람들의 비율이 맞지 않아 연구대상자수가 일치하지 않아 결과를 신뢰하기 어려웠다. 예를 들면 한약 단독투여군의 대상 수를 총 286명, 탈락자수를 제외하여 282명으로 보고하였고 조직학적 점수가 6점 이상인 사람들의 수의 비율을 13.5%로 보고하였으나 비율의 분모를 286명으로 보았을 때는 약 21,185명, 분모를 282명으로 보았을 때는 약 20,889명으로, 나누어 떨어지지 않아 보고된 대상수가 실제 분석에 포함된 대상수가 아니라는 것을 알 수 있었다. 셋째, 요인설계에서는 8개의 단독투여군이 있었으나 결과보고에서는 중재방법에 따라 3개조만 나누어 보고하였다. 그래서 연구의 목적인 단독투여군 분석을 시행할 수 없는 한계점이 있었다.

You 등의 연구¹²⁾에서 투여된 마늘의 *H. pylori*에 대한 항균효과는 몇몇 *in vitro*연구에서 보고되었다¹⁷⁻¹⁹⁾. 반면에 *In vivo*에서는 마늘이 *H. pylori*의 제균율에 아무 영향을 끼치지 않는 것으로 보고된 바가 있었으며²⁰⁾, 1개의 연구²¹⁾에서 *H. pylori* 관련 위염의 증상 감소에 긍정적인 효과를 보고하였다. 그러나 위염 증상 호전에는 효과가 있었음에도 불구하고 *H. pylori*의 수를 감소시키는 데에는 영향을 끼치지 못했다.

마늘 내 allicin이라는 성분은 필수 단백질의 SH기 결합을 차단하고 막 단백질의 SH기를 파괴하여 박테리아의 증식을 억제한다¹⁸⁾. 그런데 allicin은 보관 기간과 온도에 영향을 받는 물질로, 특히 고온에서 보관될수록

빠르게 검출농도가 감소할 수 있다²²⁾. You 등의 연구¹²⁾가 진행된 산둥성(Shandong) 지역의 임구현(Linqu county)은 여름에 30도가 넘는 높은 기온이 나타나는 지역이다. 그러나 연구대상자들은 마늘 추출물을 장기간 집에 보관방법에 대한 특정 안내 없이 보관하여 복용하였다. 이 때문에 보관 상태가 부수적으로 결과에 영향을 끼칠 가능성이 존재한다. 따라서 보관 상태에 영향을 받아 allicin의 농도가 감소된 마늘추출물을 복용했기 때문에 박테리아 증식 억제에 큰 효과가 없었을 가능성도 존재한다.

Asif 등의 연구¹⁴⁾에서는 비교대상이 되는 합성의약품의 효과 자체가 낮게 나온 점에서 해당 연구의 설계 혹은 수행 과정이 적절하게 이루어졌다고 보기 어려웠다. Asif 등의 연구¹⁴⁾에서는 충분한 치료기간을 두고 약물을 투여하였다고 보기 어려우며, 이에 따라 한약 또한 충분한 기간 동안 투여되었는지 알 수 없으므로 두 약물이 *H. pylori* 제균에 효과가 없다고 단정짓기 어려웠다. 향후 연구에서는 투여기간을 적어도 2주가량의 약물을 투여한 후 효과를 평가하는 것이 필요로 보인다. Quadruple therapy는 bismuth based triple therapy에 omeprazole을 추가한 치료방법이다. 이때 triple therapy는 bismuth, metronidazole에 tetracyclin 또는 amoxicillin이 사용될 수 있다. Van der Hulst 등의 연구²³⁾에 의하면 tetracyclin보다 amoxicillin이 사용되었을 경우 치료기간이 1주 더 소요되어 2주 간의 치료기간이 필요하다고 보고하였다. 실제로 치료 기간을 7일에서 14일로 늘릴 경우 제균율이 68.4%에서 81.6%로 증가하였다고 보고되었다¹⁾. 이 점에서 Asif 등의 연구¹⁴⁾에서 quadruple therapy에 amoxicillin을 사용하였지만 1주일 동안만 투여하였기 때문에 치료기간이 충분하지 않아 제균율이 70% 이하의 낮은 수치를 보인 것으로 추측된다.

Quadruple therapy에 대한 연구에서 보고한 제균효과와의 편차가 크다는 점 역시 합성의약품 대비 한약의 제균효과를 규명하기 어려운 요소이다. 즉 기존연구에 따르면 quadruple therapy는 ITT(Intention-to-treat)분석 결과 92.9%의 높은 제균율을 보인 사례도 존재했으나²⁴⁾ 39.5%의 낮은 제균율을 보고한 연구도 존재하였다²⁵⁾. 이러한 점들은 능동적 대조군으로써 quadruple therapy가 비교 기준이 되기에 부족할 수 있다는 것을 암시한다.

이 연구에서 중요한 결과지표인 dyspepsia score는 한약군과 합성의약품군의 결과로 비교되지 않았을 뿐만

아니라, 각 군 내에서 시점별로 비교한 결과값이 평균/표준편차로 제시하지 않고 중앙값과 사분위값으로 제시하여 메타분석에 적합한 통계자료가 아니었다.

Asif 등의 연구¹⁴⁾에서 사용한 한약인 Pylorex plus를 *H. pylori* 감염에 투여한 다른 연구는 존재하지 않았다. 하지만 구성약재인 *Zingiberis Rhizoma*(건강, 乾薑)²⁶⁻²⁹⁾, ²⁶⁾ *Curcumas Longae Rhizoma*(강황, 薑黃)³⁰⁻³³⁾, *Glycyrrhizae Radix*(광과감초, 光果甘草)^{34, 35)}, *Mallotus philippinensis*³⁶⁾의 효과에 대해서는 보고된 바 있었으며, 대부분 *in vitro* 연구였다. 건강의 메탄올 추출물은 MIC(minimum inhibitory concentration)값이 25 µg/mL로 뛰어난 항균효과를 보였으며²⁶⁾, H⁺, K⁺ -ATPase 활동을 억제하고 *H. pylori* 증식을 억제하는 것으로 나타났다²⁹⁾. 강황 내 curcumin이라는 성분은 *H. pylori*의 증식을 억제하고 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase(15-PGDH)의 발현을 유도하여 *H. pylori* 감염으로 유발된 위 병변에 잠재적인 치료효과를 가지고 있는 것으로 나타났다³⁰⁻³²⁾. 광과감초는 항부착성 시스템을 통해 *H. pylori*의 증식을 억제하고 균의 활성을 억제하는 것으로 나타났다^{34, 35)}. *Mallotus philippinensis*는 특히 clarithromycin resistant 및 metronidazole resistant *H. pylori*에 대한 항균효과를 보였다³⁶⁾.

따라서 이것의 복합제제인 Pylorex plus가 *H. pylori*에 효과가 있을 것으로 추정된다. 하지만 그럼에도 복합제제 자체에 대한 실험이나 연구가 존재하지 않기 때문에 향후 복합 소재를 대상으로 *H. pylori* 항균효과에 대한 실험실적 평가와 임상연구가 필요하다.

두 개의 연구 모두 모든 군에서 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였다. 하지만 You 등의 연구¹²⁾에서 이상반응은 한약과 amoxicillin, omeprazole과 무관하게 추가로 투여된 비타민이 투여된 군에서만 보고되었다. 따라서 본 분석에 포함된 한약투여군과 amoxicillin을 포함한 합성의약품 투여군 내에서는 이상반응이 보고되지 않았다.

한약과 amoxicillin을 포함한 합성의약품 투여의 *H. pylori* 감염에 대한 효과에 대한 결론을 이끌어내기에는 한계가 있었다. 중복되지 않는 논문을 제외한 연구 수가 절대적으로 부족했고, ROB 평가상 질적으로 좋은 연구도 없었으며, 분석대상 연구의 한약과 합성의약품의 종류가 각각 달라 완전한 비교가 어려웠다. 또한 *H. pylori* 감염에 대한 약물 처치 결과지표가 상이하여 메타분석을 수행할 수 없었다. 본 연구는 PubMed만

이용하였다는 점에서 한계점이 있으며 향후 추가적인 데이터베이스 검색을 통한 추가 연구 확보를 통해 결과를 보강해야 할 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 데이터의 경향성을 찾아 앞으로의 연구 방향을 제시하는 데에 의의를 두었다. 연구수행과정에서의 오류를 줄이고 꾸준히 새로운 연구를 진행하여 충분한 데이터가 쌓이도록 하고, 질환을 평가할 수 있는 정량화된 공통 지표로 유효성과 안전성 결과가 보고되는 것이 필요하다.

V. 결론

본 연구를 수행하기 위해 수집된 연구의 수가 너무 적었고, 각 연구에 보고된 결과들도 한약의 효과를 입증하기에는 질과 양 모두 부족한 면이 있었다. 따라서 근거가 불충분하기 때문에 한약이 amoxicillin을 포함한 합성의약품과 대비하여 효과가 있다고 확신하기엔 어려웠다.

감사의 말씀

이 연구는 보건복지부의 지원을 받아 보건산업진흥원 과제(HF20C0002)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

1. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, Yang HJ, Park SY, Shin CM, et al. *Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Korea 2020*. Gut and liver. 2021. 15(2): p. 168-195.
2. Kim JH, Do EJ, L GS. *Investigation of Anti-microbial Activity of Herbal Medicines Used as Natural Preservatives Based on the Analysis of Papers and Patents*. J Physiol & Pathol Korean Med. 2015. 29(1): p. 101-113.
3. Lee JJ, Kim SH, Chang BS, Lee JB, Huh CS, Kim TJ, et al. *The antimicrobial activity of medicinal plants extracts against Helicobacter pylori*. Korean journal of food science and technology. 1999. 31(3): p. 764-770.
4. Cho YJ, Ju IS, Kim BO, Kim JH, Lee BG, An BJ,

- et al. *The antimicrobial activity against Helicobacter pylori and antioxidant effect from the extracts of mulberry leaves (Morus alba L.)*. Applied Biological Chemistry. 2007. 50(4): p. 334-343.
5. Park SH, Kim DK, B JH. *The antioxidant effect of Portulaca oleracea extracts and its antimicrobial activity on Helicobacter pylori*. The Korean Journal of Food And Nutrition. 2011. 24(3): p. 306-311.
 6. Kwon SO, Kwak DY, Hong SP, Kim WH, Park JM, Han YM, et al. *Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial for the Evaluation of the Efficacy and Safety of Artemisia and Green Tea Extract SD1003F in Volunteers with Helicobacter pylori-associated Gastric Discomfort*. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. 2018. 18(1): p. 38-49.
 7. Kim DK, Lee JA, Kim YB, Lee KM, H KB. *A randomized controlled trial assessing Korea red ginseng treatment of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis*. The Korean Journal of Medicine. 2007. 72(1): p. 20-28.
 8. Lee SH, K SM. *Eradication of Helicobacter pylori by licorice extract: a case report*. Journal of Korean Institute for Functional Medicine. 2020. 3: p. 31-35.
 9. Gail MH, You WC, Chang YS, Zhang L, Blot WJ, Brown LM, et al. *Factorial trial of three interventions to reduce the progression of precancerous gastric lesions in Shandong, China: design issues and initial data*. Control Clin Trials. 1998. 19(4): p. 352-69.
 10. You WC, Zhang L, Gail MH, Ma JL, Chang YS, Blot WJ, et al. *Helicobacter pylori infection, garlic intake and precancerous lesions in a Chinese population at low risk of gastric cancer*. Int J Epidemiol. 1998. 27(6): p. 941-4.
 11. Gail MH, Y WC. *A factorial trial including garlic supplements assesses effect in reducing precancerous gastric lesions*. J Nutr. 2006. 136(3 Suppl): p. 813-815.
 12. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, et al. *Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions*. J Natl Cancer Inst. 2006. 98(14): p. 974-83.
 13. Gail MH, Pfeiffer RM, Brown LM, Zhang L, Ma JL, Pan KF, et al. *Garlic, vitamin, and antibiotic treatment for Helicobacter pylori: a randomized factorial controlled trial*. Helicobacter. 2007. 12(5): p. 575-8.
 14. Asif HM, Zaidi SF, Sugiyama T, Akhtar N, U K. *Phytomedicine-based and Quadruple Therapies in Helicobacter pylori Infection: A Comparative, Randomized Trial*. Altern Ther Health Med. 2015. 21 Suppl 2: p. 33-9.
 15. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, C P. *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994*. Am J Surg Pathol. 1996. 20(10): p. 1161-81.
 16. Lam, SK, NJ Talley. *Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection*. J Gastroenterol Hepatol. 1998. 13(1): p. 1-12.
 17. O'Gara EA, Maslin DJ, Nevill AM, H DJ. *The effect of simulated gastric environments on the anti-Helicobacter activity of garlic oil*. J Appl Microbiol. 2008. 104(5): p. 1324-31.
 18. Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, Martín de Argila C, Boixeda D, García A, et al. *Allyl-thiosulfonates, the bacteriostatic compounds of garlic against Helicobacter pylori*. Biotechnol Prog. 2004. 20(1): p. 397-401.
 19. Cellini L, Di Campli E, Masulli M, Di Bartolomeo S, A N. *Inhibition of Helicobacter pylori by garlic extract (Allium sativum)*. FEMS Immunol Med Microbiol. 1996. 13(4): p. 273-7.
 20. Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, R I. *Exploring alternative treatments for Helicobacter pylori infection*. World J Gastroenterol. 2014. 20(6): p. 1450-69.
 21. Iimuro M, Shibata H, Kawamori T, Matsumoto T, Arakawa T, Sugimura T, et al. *Suppressive effects of garlic extract on Helicobacter pylori-*

- induced gastritis in Mongolian gerbils.* Cancer Lett. 2002. 187(1-2): p. 61-8.
22. Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, García A, Martín De Argila C, Boixeda D, et al. *Thermal degradation of allicin in garlic extracts and its implication on the inhibition of the in-vitro growth of Helicobacter pylori.* Biotechnol Prog. 2004. 20(1): p. 32-7.
23. van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, T GN. *Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature.* Helicobacter. 1996. 1(1): p. 6-19.
24. Salmanroghani H, Mirvakili M, Baghbanian M, Salmanroghani R, Sanati G, Y P. *Efficacy and Tolerability of Two Quadruple Regimens: Bismuth, Omeprazole, Metronidazole with Amoxicillin or Tetracycline as First-Line Treatment for Eradication of Helicobacter Pylori in Patients with Duodenal Ulcer: A Randomized Clinical Trial.* PLOS ONE. 2018. 13(6): p. e0197096.
25. Zheng Q, Pan Y, Zhang L, X SD. *Comparison of the efficacy of 1-day high-dose quadruple therapy versus 7-day triple therapy for treatment of Helicobacter pylori infection.* Chin J Dig Dis. 2005. 6(4): p. 202-5.
26. Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, et al. *In vitro susceptibility of Helicobacter pylori to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders.* Phytother Res. 2005. 19(11): p. 988-91.
27. O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, Fernando N, Vaira D, Holton J, et al. *Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against Helicobacter pylori.* World J Gastroenterol. 2005. 11(47): p. 7499-507.
28. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Cannatelli MA, Di Campli E, Procopio F, et al. *Effects of combining extracts (from propolis or Zingiber officinale) with clarithromycin on Helicobacter pylori.* Phytother Res. 2006. 20(3): p. 187-90.
29. Siddaraju MN, D SM. *Inhibition of gastric H⁺, K⁺-ATPase and Helicobacter pylori growth by phenolic antioxidants of Zingiber officinale.* Mol Nutr Food Res. 2007. 51(3): p. 324-32.
30. Siddaraju MN, D SM. *Inhibition of gastric H(+),K(+)-ATPase and Helicobacter pylori growth by phenolic antioxidants of Curcuma amada.* J Agric Food Chem. 2007. 55(18): p. 7377-86.
31. Sarkar A, De R, M AK. *Curcumin as a potential therapeutic candidate for Helicobacter pylori associated diseases.* World J Gastroenterol. 2016. 22(9): p. 2736-48.
32. Woo JH, Park JM, Jang JH, Yang H, Surh YJ, N HK. *Curcumin induces expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in gastric mucosal cells and mouse stomach in vivo: AP-1 as a potential target.* J Nutr Biochem. 2020. 85: p. 108469.
33. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, L ZZ. *Turmeric (Curcuma longa) and curcumin inhibit the growth of Helicobacter pylori, a group 1 carcinogen.* Anticancer Res. 2002. 22(6c): p. 4179-81.
34. Wittschier N, Faller G, H A. *Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (Glycyrrhiza glabra L.) inhibit adhesion of Helicobacter pylori to human gastric mucosa.* J Ethnopharmacol. 2009. 125(2): p. 218-23.
35. Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, N T. *Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract.* Life Sci. 2002. 71(12): p. 1449-63.
36. Zaidi SF, Yoshida I, Butt F, Yusuf MA, Usmanghani K, Kadowaki M, et al. *Potent bactericidal constituents from Mallotus philippinensis against clarithromycin and metronidazole resistant strains of Japanese and Pakistani Helicobacter pylori.* Biol Pharm Bull. 2009. 32(4): p. 631-6.