

비궤양성 소화불량에서 *Helicobacter pylori* 박멸치료후 증상개선에 대한 메타분석

김성준, 엄상화, 정귀원, 신원창¹⁾, 조종래²⁾, 손혜숙, 배기택

인제대학교 의과대학 예방의학교실, 인제대학교 상계백병원 내과¹⁾, 인제대학교상계백병원 임상병리과²⁾

Meta Analysis of Symptom Improvement through Eradication of *Helicobacter pylori* in Patients with Non-ulcer Dyspepsia

Sung Jun Kim, Sang Hwa Ohm, Ki Won Jeong, Won Chang Shin¹⁾,
Jong Rae Cho²⁾, Hye Suk Shon, Ki Taek Pae

Department of Preventive Medicine, Inje University, Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital¹⁾
Department of Clinical Pathology, Sanggye Paik Hospital²⁾

Objectives : This study was conducted to determine, by reviewing the literature, whether treatment of *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia affects symptoms.

Methods : We retrieved the literature using MEDLINE search, with nonulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* and treatment as key words, which were reported from 1984 to 1998, and manual literature search. The criteria for inclusion was as follows; 1) The paper should have confirmed nonulcer dyspepsia as case definition. 2) The paper should have performed a randomized, blind trial. 3) Confirmation of *Helicobacter pylori* eradication should be done 4 weeks after treatment. 4) studies with no information on measurement of symptoms after treatment were not accepted. The percentage of patients with symptom improvement after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection was calculated. Cumulative odds ratio was compared by fixed effect model and random effect model as sensitivity and funnel plot was used to evaluate publication bias.

Results : The overall effect size of symptom improvement was

calculated by cumulative odds ratio. Cumulative odds ratio of random effect model was 4.16(95% CI: 1.55-11.19). Before integrating each effect sizes into common effect size, the homogeneity test was conducted and random effect model was selected(Cochran's Q=41.08 (d.f.=10, p<0.001)). The heterogeneity across studies was evaluated and the different methodological aspects of studies led to differences between study results.

Conclusions : The results suggest that the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia results more symptom improvement. In studies that shows the opposite results there are methodological aspects explaining the heterogeneity.

Korean J Prev Med 1999;32(4):427-434

Key Words: *Helicobacter pylori*, Meta analysis, Non-ulcer dyspepsia, Treatment

서론

Warren과 Marshall(1984)이 만성위염과 소화성 궤양환자의 위점막 생검조직에서 *Campylobacter*와 유사한 S자형의 만곡된 세균 즉, *Helicobacter pylori*(이하 *H.pylori*)를 발견하여 배양에 성공한 이후, *H.pylori*에 관한 많은 연구가 발표되기 시작하였다. 1984년 Rollason 등은 만성 표재성 위염과 만성 위축성 위염에서 나선형 박테리아를 보고하였으며, 이 균

주는 처음에는 *Campylobacter* like organism이라 불리우다 곧 *Campylobacter pyloridis* 로 명명되었으며, 1989년 Goodwin 등에 의해 *H.pylori*로 명칭이 공인되었다. *H.pylori*는 만성 위염 및 소화성 궤양의 중요한 원인균으로 관심이 집중되었고, 활동성 만성 위염, 위궤양, 십이지장 궤양, 유행성 저산소증 및 위암의 발생과 연관되어 있음이 밝혀졌고, 이제는 여러가지 소화기질환의 발병인자로 큰 몫을 차지하게 되었다.

H.pylori 감염의 빈도는 인종, 사회, 경제수준의 차이, 연령에 따라 다양하게 보고되고 있으며, 서양과 달리 위장질환이 유행히 많은 우리나라 실정을 감안할 때 위장질환과 *H.pylori*의 관련성 연구는 더 큰 의미가 있다. 이 균의 감염율은 매우 높아 전 세계적으로 정상 성인의 약 50-70%가 감염되어 있으며, 위궤양 환자의 60-70%, 십이지장궤양 환자는 약 90% 이상 감염되어 있다. 선진국에서 건강인을 대상으로 실시한 검사상 50대에 약 50%의 *H.pylori* 양성률을 보이는(Perez 등, 1988; Dooley 등, 1989) 반면, 우리나라에서 위장관 증상이 없는 성인을 대상

접수 : 1999년 5월 17일, 채택 : 1999년 8월 11일

이 연구는 1998년도 인제연구장학재단의 연구비 보조에 의한 것임

교신저자 : 김성준 (인제대학교 의과대학 예방의학교실, 전화번호 : 02-950-1157, 팩스번호 : 02-950-1158 e-mail : pmksj@netian.com)

으로 한 연구에서 약 70-80%의 높은 양성률을 보고하였으며(백승철 등, 1990), 위장 질환자 220명을 대상으로 실시한 검사에서는 87%의 양성률을 보고하였다(이광호 등, 1988). 하지만 최근의 연구에 따르면, 경인지역 20세 이상의 건강인을 대상으로 한 연구에서 57.8%의 양성률을 보고하여 이전의 양성률보다 감소된 경향을 보여주었다(박인서, 1997).

선진국의 경우 내시경이나 초음파 검사에서 정상소견이지만, 소화기 증상을 호소하는 비궤양성 소화불량의 33-50%가 *H.pylori*에 감염되어 있다고 알려져 있다. Talley 등(1991)은 비궤양성 소화불량을 궤양이나 역류성 위십이지장 질환, 체장 질환, 담도계질환, 위암 등의 기질적 질환에 기인하지 않는 심와부통이나 오심, 구토 등이 지속적이거나 재발하는, 상부 소화관에 기인하는 증상을 호소하는 병태로 정의하였다. 선진국에서는 전체 성인의 약 15%에서 나타나며, 이 중 25%는 치료를 위해 병원을 방문한다고 하였다(Thompson과 Heaton, 1980). 소화불량의 원인에는 스트레스 등의 정신적 인자나 산분비 이상, 위십이지장 운동 이상 외에도 최근에는 cytokine이나 말초 및 중추신경계 이상, 평활근 장애 등 매우 다양한 인자가 관여하는 것으로 생각되고 있다(Pantoflickova 등, 1998). 하지만 일부 보고에 의하면 *H.pylori*와 연관된 위염은 약 39-87%에 이르며(Goodwin 등, 1997), 또한 30-60%의 비궤양성 소화불량 환자 중 검사를 통해 *H.pylori*의 존재가 증명되고 있다(Schubert 등, 1992; Armstrong, 1996). 이러한 연관성은 *H.pylori*가 비궤양성 소화불량의 주요 원인 중 하나일 가능성이 제시되고 있다. 때문에 *H.pylori*의 치료를 통한 비궤양성 소화불량의 증상개선 여부도 여러 가지로 시도되고 있는데, 치료군에서 증상이 개선되었다고 보고하는(McCarthy 등, 1995; Laheij 등, 1996) 반면에, 치료군과 대조군의 차이가 없다는 보고(Sabbatini 등, 1994; Andre 등, 1998)도 있다. 이는 연구 대상자수 및 연구방법에서의 제한점 등에 의해 아직 *H.pylori*의 치료에 의

한 비궤양성 소화불량의 증상개선에 대한 결론을 내리기가 어려운 상황이다. 하지만 그동안 이분야에서 다양한 연구가 이루어진 점과 *H.pylori* 유병률이 높은 우리나라의 현실을 고려할 때 이 연구결과를 통합하기 위한 방법론적인 시도가 필요하다고 할 수 있다.

국내에서 송혜향(1992), 유승흠 등(1997)과 박종구 등(1998), 신동천 등(1998)은 이러한 의학적 연구결과의 통합에 있어 유력한 수단인 메타분석기법을 소개하였다. '개략' 또는 '개관' 한다는 뜻으로 Glass(1976)에 의해 "메타"란 이름이 붙여진 메타분석의 근본이 되는 통계적 이론은 1930년대에 Fisher(1932)와 Pearson(1933)에 의해 제시되었다. 그동안 메타분석의 한계로 지적되어 온 여러 편견의 개입을 극복하거나 평가할 수 있는 방법과 추정된 통합 유효크기의 엄밀성을 검정할 수 있는 민감도 검정기법들이 개발되고 있어 메타분석의 활용 가능성은 더욱 넓어지고 있다(Lau 등, 1997).

따라서 본 연구에서는 MEDLINE을 중심으로 국제학술지에 발표된 *H.pylori* 치료와 비궤양성 소화불량의 증상개선에 대한 기존의 연구결과를 중심으로, 메타분석 기법을 적용하여 그 연관성을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

H.pylori 치료와 비궤양성 소화불량 증상개선의 효과에 대한 연구문헌을 수집하기 위해 MEDLINE의 주제별 색인(MeSH terms: 'Campylobacter or Helicobacter pylori', 'Non-ulcer Dyspepsia' or 'Gastritis' and 'treatment')을 이용하여 1984년 이후부터 1998년까지 영문으로 발표된 논문을 검색하였다. 또한 메타분석에서 나타날 수 있는 선택편의(출판편의: publication bias)를 최소화 하기 위해 선정된 논문의 본문내에 인용된 문헌(Gut, Gastroenterology, American Journal of Gastroenterology, Annals of Internal Medicine, Scandinavian Journal of Gastroenterology and Digestive

Diseases Science)도 추가로 검색하였다. 문헌 검색을 통하여 수집된 총 81편의 논문을 대상으로 계량적 메타분석을 시행하고자 하였다. 각각의 논문에 대하여 다음의 기준에 따라 평가하였고, 이 기준에 미흡한 논문은 최종 분석에서 제외하였다. 1) 연구논문은 비궤양성 소화불량 환자를 대상으로 하되, 내시경과 조직검사를 통해 진단된 것을 기준으로 하였고, 궤양이나 기타 기질적인 질환에 의한 소화불량 환자는 조사대상에서 제외하였다. 2) 연구논문은 이중맹검법으로 임의할당된 환자-대조군을 대상으로 분석하였다. 3) 치료후 *H.pylori*의 박멸치료 여부는 치료 4주 이후에 내시경을 통해 확인하였다. 4) 치료후 비궤양성 소화불량 증상 소실에 관한 정보를 알수 없는 경우 연구대상에서 제외하였다.

수집된 총 81편의 논문중 종설(review article)은 27편, 원저(original article)는 54편이었다. 원저를 중심으로 *H.pylori* 진단방법의 명확성, 궤양이나 기타 기질적인 질환 기왕력의 확인, 이중맹검법과 임의할당 연구방법의 명시 여부, 치료후 비궤양성 소화불량 증상 소실에 관한 사항 등을 평가한 바, 단일약제 또는 복합약제를 통한 치료의 효과를 비교 평가하는 논문이 21편이었고, *H.pylori*의 검사 방법에 관한 논문이 15편이었다. *H.pylori* 치료에 따른 비용-편익분석 논문이 1편, 치료약제에 대한 내성균의 출현을 보고한 논문이 4편, 치료후 비궤양성 소화불량 증상개선에 관해 정보를 충분히 제공하지 않은 2편의 논문은 분석대상에서 제외하였고, 11편의 논문이 메타분석 대상으로 선정되었다(Table 1).

선정된 11편의 논문을 대상으로 치료후 *H.pylori* 박멸치료 여부와 증상치유의 관계를 보기 위해 유효크기로서 각 논문별 비차비를 구한 다음, 통합비차비와 95% 신뢰구간을 구하여 평가하였다. 통합 유효크기의 추정에 앞서 동질성 검정을 시행하였고, 각 논문의 자료가 동질적인 경우 고정효과모형을, 동질성 가정이 만족되지 않을 경우 확률효과모형을 적용하였다. 고정효과모형은 연구대상이 되는

Table 1. Characteristics of studies with symptom(non-ulcer dyspepsia) improvement after H.pylori treatment

Author (Year)	sample size	H.pylori diagnosis	dyspepsia score	Duration of treatment	Treatment method
Goh KL (1991)	case: 4 control:12	endoscopy culture	visual analogue scale(0-100)	4wks	single drug
Talley (1991)	case: 3 control: 1	endoscopy RUT*	symptom questionnaire	4kws	multiple drug
Vaira (1992)	case: 40 control: 40	endoscopy	symptom score	4wks	single drug
Gilvary (1993)	case: 47 control: 49	endoscopy RUT*	symptom score (0-24)	4kws	multiple drug
Sabbatini (1994)	case: 38 control:14	endoscopy	symptom scale (0-15)	4kws	multiple drug
Witteman (1994)	case: 23 control: 43	endoscopy RUT*	symptom score	4wks	multiple drug
McCarthy (1995)	case: 37 control: 38	endoscopy RUT*	symptom questionnaire score(0-24)	4wks	multiple drug
Elta (1995)	case: 13 control: 6	endoscopy RUT*	symptom score (0-20)	4wks	multiple drug
Kenneth (1998)	case: 154 control: 154	endoscopy UBT**	Glasgow score (0-20)	2wks	multiple drug
Goodwin (1998)	case: 26 control: 2	endoscopy RUT*	diary card symptom score(0-30)	1wk	multiple drug
Andre (1998)	case: 108 control: 16	endoscopy UBT**	Likert scale(0-7)	1wk	multiple drug

* RUT: rapid urease test ** UBT : urease breath test

Table 2. Homogeneity test and common odds ratio and 95% confidence interval

N	Study	Year	Case		Control		Odds Ratio	95% CI		Z
			Cure	Total	Cure	Total		Low	High	
1	Andre	1998	34	108	4	16	1.38	0.41	4.59	0.5232
2	Goodwin	1998	15	26	1	2	1.36	0.08	24.27	0.2112
3	Kenneth	1998	33	154	11	154	3.55	1.72	7.31	3.4261
4	Elta	1995	8	13	4	6	0.80	0.10	6.10	-0.2152
5	McCarthy	1995	33	37	4	38	70.13	16.18	303.87	5.6811
6	Sabbatini	1994	12	38	4	14	1.15	0.30	4.43	0.2083
7	Witteman	1994	13	23	18	43	1.81	0.65	5.02	1.1319
8	Gilvary	1993	47	47	42	49	16.76	0.93	302.40	1.9104
9	Vaira	1992	32	40	2	40	76.00	15.05	383.76	5.2419
10	Talley	1991	1	3	1	1	0.20	0.00	8.82	-0.8330
11	Goh	1991	2	4	1	12	11.00	0.65	187.17	1.6583
Total Patients			230	493	92	375				

$z = 2.8282$ $2P = 0.0047$

Random Effects Model: Odds ratio = 4.424(95% CI: 1.55-11.19), Cochran's Q = 11.08(d.f=10, p=0.35)

Fixed Effects Model: Odds ratio = 4.52(95% CI: 3.19-6.39), Cochran's Q = 41.08(d.f=10, p<0.001)

모든 논문이 동일한 참값(true effect)을 대상으로 하기 때문에 총분산은 확률오차(random error)에 기인한다는 가정에 입각한 모형이며, 확률효과모형은 각 논문이 서로 다른 참값을 대상으로 연구하였기 때문에 단일한 추정치보다는 분포

로 표현해야 하는 모형이다(Lau 등, 1997). 추정된 유효크기에 대해서는 민감도 검정을 위해 고정효과모형이나 확률효과모형의 방법에 따라 구한 모형의 결과를 비교하였다. 또 마지막으로 이러한 분석과정에서 발생할 수 있는 잠재적 편

의 여부를 알아보기 위하여 깔대기 점도 표법(funnel plots)을 사용하여 연구과정에서 나타날 수 있는 편의를 평가하였다. 고정효과모형과 확률효과모형에 의한 각 논문별 유효크기, 95% 신뢰구간, 누적 유효크기, 통합비차비 산정에는 Lau가 개발한 메타분석용 컴퓨터 프로그램인 META-ANALYSIS^{0.988}(1990-1995)를 이용하였다.

결 과

각 논문별 연구결과의 동질성을 검정하기 위해 고정효과모형에 따른 Cochran's Q 통계량의 값은 41.08(d.f=10, p<0.001) 이었고, 확률효과모형에 의한 Cochran's Q 통계량의 값은 11.08(d.f=10, p=0.35)로 각 논문에서 추출한 자료는 이질적이었다. 따라서 각 논문별 연구결과의 통합에는 고정효과모형보다 확률효과모형이 적합하였다. 각 논문의 증상개선 여부의 비차비를 구하였고, 각 논문에서의 비차비를 통합한 누적 비차비는 4.424(95% 신뢰구간: 1.55-11.19)로 상관관계가 유의하였다(Table 2).

민감도 검정은 Lau 등(1997)이 제안한 방법에 의거하여 제시된 가정이 변화함에 따라 통합추정치 값이 어떠한 영향을 받는지 알아 보았다. 먼저 확률효과모형과 고정효과모형을 비교해 볼 때, 고정효과모형에 의해 산출된 비차비가 약간 높았고, 95% 신뢰구간도 좁은 경향을 보였으나 전반적으로 두 모형은 유사하였다(Table 2). 확률효과모형에서 누적비차비를 계산하여 보면 총 대상자수가 672명 이상이 되면서 통계적으로 유의해 졌으며, 대상자수가 증가하면서 결과는 더욱 안정되었다(Table 3, Fig 1).

연구과정에서 개제될 수 있는 잠재적 편이는 역깔대기 점도표법으로 평가하였다. 세로축에는 표본수, 가로축에는 효과크기를 로그스케일로 점도표화하여 본 결과, 표본수가 큰 영역에서 결손부위가 나타나, 많은 표본수를 대상으로 한 연구가 부족함을 알 수 있다(Fig 2).

메타분석과정에서 각 논문별 연구결과

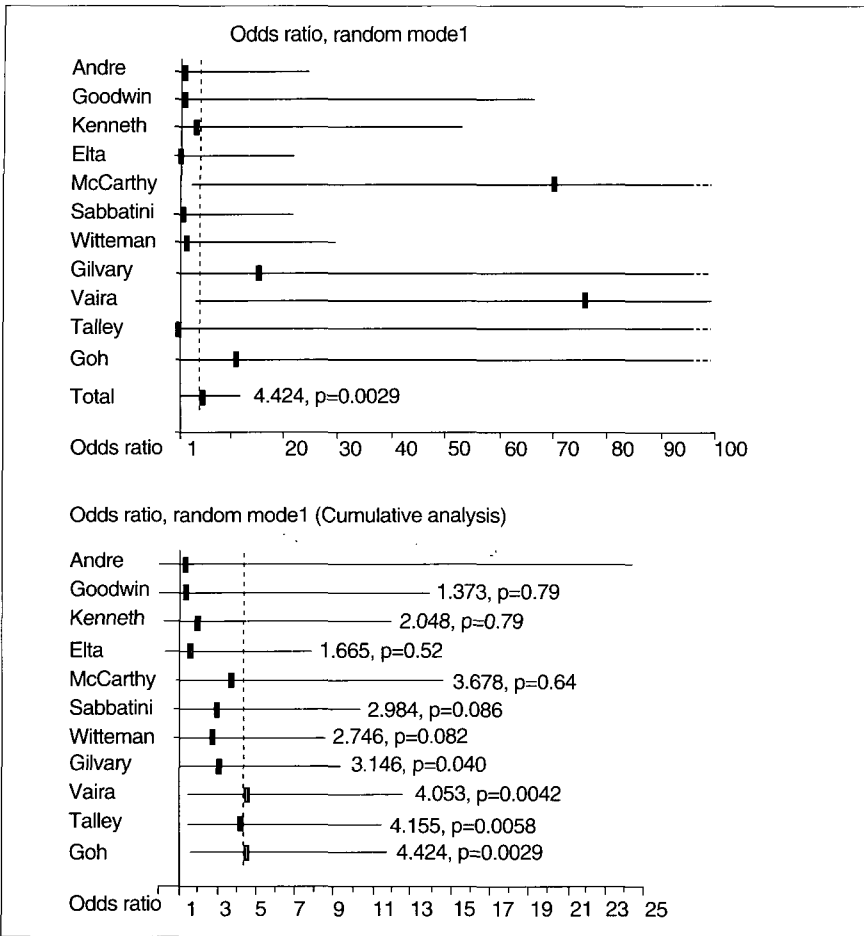


Figure 1. Odds ratio(above) and cumulative odds ratio(below) of random effect model.

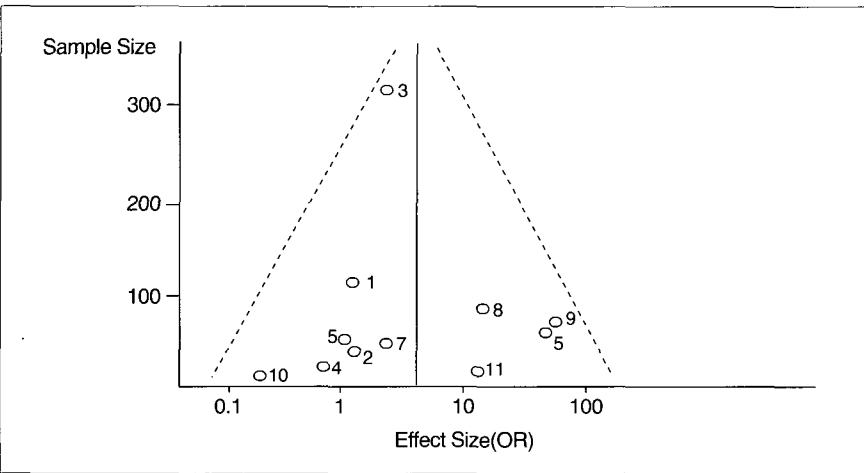


Figure 2. The inversed funnel plotting for evaluation of publication bias.

의 동질성을 검정한 결과, 각 논문에서 추출한 자료는 이질적이었으며, 이러한 이질적인 요소를 평가하기 위해 해당 요인에 따라 검토하였다. *H.pylori* 박멸을 위해 투약기간을 4주 이상 실시한 연구의 통합비차비는 5.52(95% 신뢰구간:1.23-24.74, p=0.026), 투약기간을 4주 미만 실

시한 연구의 통합비차비는 2.67(95% 신뢰구간:1.46-4.90, p=0.0015)로 투약기간에 관계없이 모두 증상개선이 있었다. 치료약제의 선택에서 3가지 종류 미만군과 3가지 종류 이상 치료군에서 살펴보았을 때, 3종류 미만 선택시 통합비차비는 9.06(95% 신뢰구간:0.47-17.27, p=0.14),

3종류 이상 선택시 통합비차비는 3.17 (95% 신뢰구간:1.15-8.72, p=0.025)로 *H.pylori* 박멸치료에서는 3종류 이상 약제를 선택시에 증상개선의 효과가 있었다. 증상개선 여부를 확인하기 위한 관찰기간에 따라 나누었을 때, 1년 미만인 경우 통합비차비는 4.26(95% 신뢰구간:0.95-19.11, p=0.058), 1년 이상 관찰기간에서는 2.94(95% 신뢰구간:1.17-7.35, p=0.021)로, 관찰기간에 따라 증상개선 여부 평가에 유의한 차이가 있었다. 연구 대상자의 수에 따라 살펴보았을 때, 대상자수가 50명 미만인 경우 통합비차비는 1.37(95% 신뢰구간:0.33-5.73, p=0.67)이었으며, 50인 이상인 경우 통합비차비는 6.22(95% 신뢰구간:1.88-20.55, p=0.0027)로, 대상자수 50인 미만의 연구에서는 증상개선의 효과가 약하다고 평가한 반면, 50인 이상을 대상으로 한 경우 증상개선의 유의한 효과가 있었다고 평가하였다(Fig 2).

고찰

*H.pylori*의 치료요법은 1980년대 후반부터 본격적으로 시도되었으며, 1994년 미국 NIH(National Institute of Health) 공동연구에서는 *H.pylori* 양성인 위, 십이지장 궤양 환자에게 *H.pylori* 박멸이 궤양 치료에 필수적 요인임을 지적하였다. 1996년 EHPSG(European *H.pylori* Study Group)은 *H.pylori*의 박멸대상에 대한 협의안을 마련하였다. 이 지침에 따르면 위, 십이지장 궤양 환자, 임파종, 심한 위염, 조기 위암의 수술 후에는 강력하게 박멸요법이 권장되고 있으며, 위암의 가족력이 있거나 역류성 식도염으로 장기간 Proton pump inhibitor(PPI) 치료가 필요한 경우, NSAID 치료를 받거나 받을 예정인 사람, 비궤양성 소화불량인 사람에게는 박멸치료를 권하하도록 하였다. *H.pylori*는 주로 항생제로 박멸하는데 단일 약제보다는 병합요법을 사용하며, 고전적인 치료는 bismuth제제, metronidazole 및 amoxicillin의 3제 병합요법으로 80-86%의 박멸효과를 나타내었다. 하지

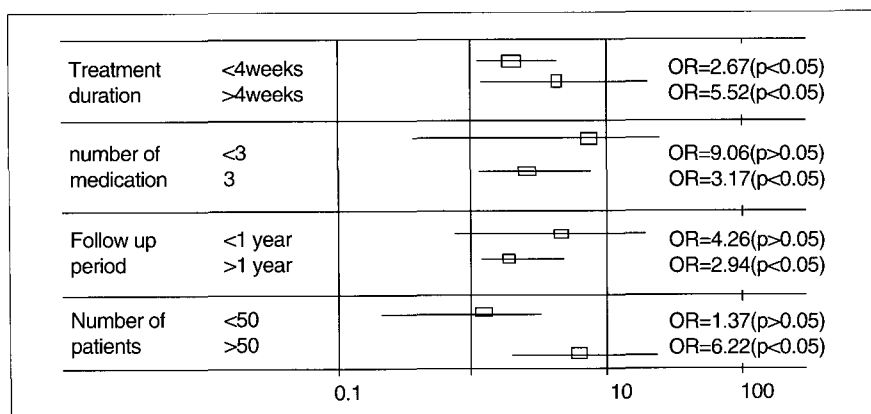


Figure 3. Methodological aspects and clinical features of selected studies.

만 최근에 가장 많이 사용되는 박멸요법은 1주, 저용량 3제 병합요법으로 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin 치료로 87-91%의 박멸효과를, omeprazole, metronidazole, clarithromycin 치료로 86-91%의 박멸효과를 기대할 수 있다. *H.pylori*에 대한 치료후 박멸을 판정하기 위해서는 투약 종료후 4주 이상이 경과한 후에 검사하여야 재연(recrudescence)과 재감염을 감별할 수 있으며(Barthel 등, 1990), 이 기간 중에는 검사의 민감도를 떨어뜨리는 약제의 복용을 피하는 것이 권고되고 있다.

비궤양성 소화불량 환자에서 *H.pylori* 박멸치료를 통해 증상개선 여부에 관해서는 그동안 많은 연구가 이루어져 왔다(Goh 등, 1991; Talley 등, 1991; Varia 등, 1992; Gilvary 등, 1993; Sabbatini 등, 1994; Witteman 등, 1994; Elta 등, 1995; McCarthy 등, 1995; Lazzaroni 등, 1996; Andre 등, 1998; Goodwin 등, 1998). Patchett 등(1991)은 84명의 비궤양성 소화불량 환자중 치료를 통해 49%의 치료율을 보였으며, 1년의 관찰기간후 이들의 증상개선을 평가하였을 때 *H.pylori* 박멸치료군에서 유의한 증상의 감소를 나타내었다고 하였지만, 확률할당연구(randomized trial)가 아니었으며, 대조군 선정이 없는 결점이 있었다. Lazzaroni 등(1996)은 41명의 비궤양성 소화불량 환자중 치료군에는 bismuth와 metronidazole을 투여하고, 대조군에는 bismuth와 placebo를 4주간 투여한 다음 증상개선 효과를 평가하였을 때, 치료군에서 유의

한 증상개선 효과를 보고하였다. Sheu 등(1996)은 41명의 환자에게 3제 병합요법을 실시하여 2개월 후 유의한 증상개선 효과를 나타내었다고 하였으며, 증상개선 효과는 12개월동안 지속하였다고 하였다. Trespi 등(1994)은 35명의 환자를 치료한 후, 기간별로 증상개선 효과를 추적 조사하였다. 3개월, 6개월간의 추적기간 동안 유의한 증상개선이 있었다고 보고하였지만, 확률할당연구가 아니었다는 단점을 갖고 있다. 반면에 Elta 등(1995)은 19명의 비궤양성 소화불량 환자에게 bismuth subsalicylate과 metronidazole을 투여하여 치료한 후 34개월간 추적관찰한 결과, *H.pylori* 박멸치료군과 대조군에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다고 하였다. Schutze 등(1996)은 54명의 환자에게 amoxicillin, clarithromycin, ranitidine을 12일간 투여 후, 1년동안 증상개선 효과를 추적 검사하였지만 유의한 증상개선을 발견할 수 없었다고 하였다. 하지만 이들의 연구는 조사대상자수가 적거나 연구방법상의 제한점으로 인하여 뚜렷한 치료 효과의 규명에는 한계를 나타내고 있으며, 각 연구결과도 서로 다르게 보고되고 있어 결론을 내리기 어려운 실정이다.

이와 같이 연구 대상자나 시료수가 적어 신뢰성이 있는 결론을 제시하지 못할 때, 같은 목적을 갖고 시행한 여러 연구들을 메타분석으로 요약하면, 연구결과는 폭넓고 강건한 증거로서 종합된 수치를 제시하며 객관적 추론이 될 수 있다. Glass (1976)에 의해 메타분석의 기법이 개발된 이래 이 기법이 의학분야에도 도

입되어, 우리나라에서도 문헌고찰 형식의 연구(유승흠 등, 1996; 김준배 등, 1999; 박종구 등, 1999)와 위험요인 평가(박종구 등 1998; 신동천 등 1998; 고상백 등, 1999)를 통한 몇 편의 연구가 이루어지고 있다. 하지만 메타분석을 수행할 때 이러한 장점과 동시에 연구의 제한점도 따르게 된다. 각 연구결과를 종합할 때 연구의 총 대상자수, 자유도, 연구의 질 등에 따라 가중치를 두어야 하는데, 메타분석에 적용되는 각 연구결과를 동일한 가중치를 채택함으로써 오는 문제점과 기존의 논문집에 발표된 연구논문은 대체적으로 유의한 결론이 유도된 연구논문이 채택됨으로서 역방향으로 결론을 얻은 연구들은 논문집에 실릴 가능성이 상대적으로 낮다는 것이다(출판편의). 따라서 메타분석의 결과가 실제보다 과장될 가능성이 때문에 이에 대한 충분한 주의를 필요로 한다. 또한 메타분석을 수행함에 있어 방법론상의 문제점으로 지적되어 온 편의(bias)의 개입 여지가 적은 확률할당 임상시험으로 제한되어야 한다는 주장도 있다(Shapiro, 1994).

본 연구에서는 확률할당 임상시험한 연구논문을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 각각의 연구논문에서 비궤양성 소화불량 증상개선에 관한 비차비는 0.20-70.13으로 일부 연구에서는 비궤양성 소화불량 증상개선이 뚜렷하다고 한 반면, 일부 연구에서는 비궤양성 소화불량 증상개선이 나타나지 않았다고 평가하여, 일정한 결론을 내리기 어렵다. 하지만 *H.pylori* 박멸치료를 따라 비궤양성 소화불량 증상개선 효과의 통합유효크기인 누적 비차비는 4.424(95%신뢰구간: 1.55-11.19)로 상관관계는 유의하였다. 이는 Laheij(1996)의 연구에서, 치료를 통해 *H.pylori* 음성으로 나타난 박멸치료군에서는 73%의 연구대상자가 증상개선을 나타낸 반면, 여전히 *H.pylori*가 양성으로 나타난 대조군에서는 45%의 증상개선만을 나타내어 박멸치료를 통해 증상개선의 효과가 뚜렷하였다는 견해와 일치하였다. 하지만 McCarthy 등(1994)은 비궤양성 소화불량을 증상의 경향에 따라 분

류하였을 때, 궤양유사 증상을 나타내는 소화불량에서만 *H.pylori* 치료에 의한 증상개선 효과가 있다고 하여, 앞으로 소화불량 증상별 치료효과 여부에 대한 평가는 필요하겠다. Veldhuyzen van Zanten(1993)은 비궤양성 소화불량을 평가하는 척도가 연구자에 따라 다양하게 나타나 일치성이 없는 점을 지적하면서, 증상개선 여부를 평가하기 위해서는 공통된 척도를 통해서 증상개선 여부를 비교하여야 한다는 점을 지적하였다. 또한 Laheij(1996)는 각 연구의 결과가 상반된 견해를 나타내는 요인으로 연구 논문의 이질성을 제시하였으며, 이질성의 요인으로 비궤양성 소화불량 진단의 차이, 경과 관찰기간의 차이등을 보고하였다. 본 연구에서도 각 연구결과는 상반된 결과를 제시하였으며, 상반된 결과가 나타난 이질성의 요인으로 치료약제의 종류, 조사대상자의 수, 치료후 관찰 기간에 따라 증상개선의 효과에 차이를 나타내었다. 따라서 *H.pylori* 박멸치료를 따른 비궤양성 소화불량 증상개선 여부를 평가할 때, 각 논문에서 연구 방법상의 차이에 대한 검토가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 위장질환중 비궤양성 소화불량의 원인으로 지적되고 있는 *H.pylori* 박멸치료를 대한 기존 연구 결과를 통합하여 치료효과를 살펴보고, 또한 상반된 연구결과에서 나타난 이질적 요인을 제시하였으며, 향후 우리나라 성인에게 많이 감염된 *H.pylori*의 치료와 위장증상 개선에 관해 이 연구 결과가 시사점을 제공할 수 있을 것이다.

결론

이 연구는 *H.pylori*의 치료에 의한 비궤양성 소화불량의 증상개선에 대해 알아 보기 위하여, 메타분석을 이용하여 그동안 이루어진 연구결과를 통합하며, *H.pylori* 박멸치료를 의한 증상개선 여부의 연관성을 살펴보았다. 기존의 연구문헌을 검색하기 위해 MEDLINE의 주제별 색인(MeSH terms: 'Campylobacter or Helicobacter pylori', 'Non-Ulcer

Dyspepsia' or 'Gastritis' and 'treatment')을 이용하여, 1984년 이후부터 1998년까지 발표된 연구논문을 검색하였다. 논문의 질 평가를 위해 기준을 선정하였으며, 1) 연구논문은 내시경과 조직검사를 통해 진단된 비궤양성 소화불량 환자를 대상으로 하였고, 궤양이나 기타 기질적인 질환은 조사대상에서 제외하였다. 2) 연구논문은 이중맹검법으로 임의할당된 환자-대조군을 대상으로 분석하였다. 3) 치료후 *H.pylori*의 박멸치료여부는 치료 4주 이후에 내시경을 통해 확인하였다. 4) 치료후 비궤양성 소화불량 증상소실에 관한 정보를 알 수 없는 경우 연구대상에서 제외하였으며, 최종 선정된 11편의 논문을 대상으로 분석하였다.

1. 각 논문별 연구결과의 동질성을 검증하기 위한 Cochran's Q 통계량은 41.08(d.f=10, p<0.001)로, 각 논문에서 추출한 자료는 이질적이었으며, 고정효과모형보다 확률효과모형이 적합하였다.
2. 각 논문별 연구결과에서 치료에 따른 증상개선 여부의 비차비를 구하였고, 각 논문에서의 비차비를 통합한 누적비차비는 4.424(95% 신뢰구간 : 1.55-11.19)로 상관관계는 유의했다.
3. 민감도 검정을 위해 확률효과모형과 고정효과모형을 비교해 볼 때, 고정효과모형에 의한 누적비차비가 약간 높았고, 95% 신뢰구간도 좁은 경향을 나타내었으나, 전반적으로 두 모형은 유사하였다.
4. 확률효과모형에서 누적비차비는 대상자수가 672명 이상에서 통계적으로 유의하였으며, 대상자수가 증가하면서 결과는 더욱 안정되었다.

참고문헌

고상백, 차봉석, 박종구, 김춘배, 강명근, 김기웅, 이원진, 장성훈. 방광암과 Glutathione S transferase mu(GSTM1) 유전적 다형성에 관한 메타분석. 대한산업의학회지 1999; 11(1): 13-23
 김춘배, 이정애, 박종구, 손석준. 예방의학회지를

중심으로 한 예방의학 연구의 동향과 연관된 논문의 질적 메타분석. 예방의학회지 1999; 32(2): 113-122
 박인서. 한국의 *H.pylori* 감염. 대한내과학회지 1997; 53: S455-S466
 박종구, 김춘배, Hannibal D. 예방의학회지 (1997)에 게재된 원저논문 영문초록의 질 평가. 예방의학회지 1999; 32(1): 72-79
 박종구, 강명근, 김춘배, 김기순, 지선하. 한국인 뇌혈관 질환의 위험요인에 관한 메타분석. 예방의학회지 1998; 31(1): 27-48
 백승철, 김춘배, 조명재, 김영채, 박철근, 유항희, 최휴진, 이광호. 한국인 정상성인의 *Helicobacter pylori* 보균율. 대한미생물학회지 1990; 25: 455-463
 송혜향. 메타분석법. 서울. 자유아카데미, 2000. 1992
 송혜향. 의학, 간호학, 사회과학 연구의 메타분석법. 서울. 청문각, 2000. 1998
 신동천, 이종태, 양지연. Meta-analysis를 이용한 UVB 조사량에 따른 피부암 발생 위험도의 예측연구 예방의학회지 1998; 31(1): 91-103
 유승훈, 김춘배, 강명근, 송재만. 전립선비대증의 진료지침 개발을 위한 한국문헌의 메타분석. 예방의학회지 1997; 30(3): 643-664
 이광호, 조명재, 김춘배. Prevalence of *Campylobacter pylori* in normal Korean persons. 대한미생물학회지 1988; 23: 242-249
 Amstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215: 38-47
 Andre LB, Nicholas JT, Colm O. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881
 Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections. The "golden standard" and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S107-S116
 Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Tansini P, Bianchi G. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2): 258-63
 Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566
 El-Omar EM, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113(1): 15-24
 Elta GH. *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: S696-9
 European *Helicobacter pylori* study group : The

- 9th international workshop on gastroduodenal pathology and *Helicobacter pylori*. Copenhagen, Denmark, 1996
- Fisher RA. Stastical Methods for Research Workers. London : Oliver and Boyd, 4th ed. 1932
- Friedman LS. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339(26): 1928-30
- Galvany J, Buckley M, Beattie, Hamiton H, O' Morain C. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56: 49-54
- Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5: 3-8
- Goh KL, Parasakthi N, Chuah SY, Cheah PL, Lo YL, et al. Comparison of two 1-week low-dose omeprazole triple therapies-optimal treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1997; 11(6): 1115-1118
- Goodwin CS, Armstrong JA, Chilver T. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustele* to *Helicobacter gen.nov.* as *Helicobacter pylori comb.nov.* and *Helicobacter mustele comb.nov.* respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-347
- Goodwin SC, Mendall MM, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet* 1997; 349(9047): 265-269
- Goodwin SC, Stewart. Nonulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori*, with comment on posteradication symptoms. *Dig Dis Sci* 1998; 43(9): 67-71
- Holtmann G, Talley NJ. Is *helocobacter pylori* a cause of nonulcer dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1996; 41(1): 232
- Kenneth M, Lilian M, Emad EO. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infecion in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874
- Laheij RJF, Jansen JBMJ, Lisdonk EH, Severens JL, Verbeek ALM. Symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1996; 10(6): 843-850
- Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantative synthesis in systematic reviews. *Ann of Int Med* 1997; 127(9): 820-826
- Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *The Lancet* 1998; 351: 123-27
- Lazzaroni M, Bargiggia S, Sangaletti O. Eradication of *Helicobacter pylori* and long-term outcome of functional dyspepsia: a clinical endoscopic study. *Dig Dis Sci* 1996; 41(8): 1589-1594
- Lee J. Who should be treated for *Helicobacter pylori* infection? A review of consensus conferences and guidelines. *Gastroenterology* 1997; 113(6 Suppl): S99-106
- Marshall BJ. The future of *Helicobacter pylori* eradication:a personal perspeptive. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1997; 11: 109-115
- Marshall BJ, Valenzuela JE, McCallum RW. Bismuth subsalicylate suppression of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia: a double-blind placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1993; 38(9): 1674-1680
- McCarthy C, Patchett S, Collins RM. Long-term prospective study of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995; 40(1): 114-119
- McColl K, Murray L, EL-Omar E, Dickson A, El-Nujimi A, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339(26): 1869-1874
- NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-72
- Pantoflickova D, Koelz HR, Blum AL. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: a real causal links? *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 503-532.
- Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12(1): 185-197
- Patchett S, Beattie S, Leen E, Leane C, O' Morain C. Eradicating *Helicobacter pylori* and Symptoms of nonulcer dyspepsia. *BMJ* 1991; 303: 1238-40
- Pearson K. On a method of determining whether a sample of given size supposed to have been drawn from a parent population having a known probability integral has probably been drawn at random. *Biometrika* 1933; 25: 379-410
- Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in human . *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-17
- Rollason TP, Stone J, Rhodes JM. Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human. *J Clin Path* 1984; 37: 24-31
- Sabbatini F, Gastiglione F, Piai G. The long-term outcome of dyspeptic patients after *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994; 104: A182
- Schubert TT, Schubert AB, Ma CK. Symptoms, gastritis, and *Helicobacter pylori* in patients refered for endoscopy. *Gastroenterology* 1992; 38: 357-360
- Schutze K, Hentschei E, Hirschl AM. Clarithromycin or amoxicillin plus high-dose ranitidine in the treatment of *Helicobacter pylori* - positive functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 41-46
- Shapiro S. Meta-analysis/meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1994; 9(1): 771-778
- Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, et al. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(3) : 441-447
- Sonnenberg A. Cost-benefit analysis of testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic subjects. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(9): 1773-1777
- Spiro HM. Some perspectives on peptic ulcer. *Med Clin North Am* 1991; 75(4): 941-946
- Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyren O, et al. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroentrol Int* 1991; 4: 145-160
- Talley NJ. The role of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. A debate--against. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1) : 199-206
- Talley NJ, et al. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against H. pylori being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997; 113(6 Suppl): S67-77
- Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980; 79: 283-288
- Trespi E, Broglia F, Vilani L, Luinetti O, Fiocca R, et al. Distinct profiles of gastritis in dyspepsia subgroups: their different clinical responses to gastritis healing after *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroentrol* 1994; 29: 884-888
- Varia D, Holton J, Ainley C. Double blind trial of colloidal bismuth subcitrate versus placebo in *Helicobacter pylori* positive patients with non-ulcer dyspepsia. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 400-404
- Velanovich V. A prospective study of *Helicobacter pylori* nonulcer dyspepsia. *Mil Med* 1996 ; 161(4): 197-199
- Veldhuyzen van Zannten SJO. A systematic overview(Mata-analysis) of outcome measures in *Helicobacter pylori* Gastritis trials and functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28S199: 40-43
- Veldhuyzen van Zannten SJO, et al. Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. *Can Med Assoc J* 1994; 150(2): 189-198
- Veldhuyzen van Zannten SJO. The role of

- Helicobacter pylori* infection in nonulcer dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1997; 11: 63-69
- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet* 1984; 1310-1314
- Wittman EM, Mravunac M, Beccx MJ, Hopman WP, Verschoor JS, et al. Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995; 48(3): 250-256