

소화성 궤양에 대한 오파산의 치료효과 : 체계적 문헌고찰과 메타분석

이유리, 조나경, 김경순, 최홍식, 김승모
대구한의대학교 한의과대학 간계내과학교실

The Effect of *Opae-san* for Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yu-ri Lee, Na-kyung Cho, Kyung-soon Kim, Hong-sik Choi, Seung-mo Kim

Dept. of Korean Internal Medicine of Hepatology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to perform a meta analysis of randomized controlled trials (RCTs) that applied *Opae-san* to peptic ulcer.

Methods: The databases NDSL, RISS, KISS, KISTI, Oasis, DBpia, Cochrane, EMBASE, Pubmed, and CNKI were searched to identify RCTs that evaluated the therapeutic response to *Opae-san* on peptic ulcer. The selected studies were assessed using Cochrane Group's risk of bias tool.

Results: 12 RCTs were selected from a total of 312 identified. Combined therapies of *Opae-san* plus triple therapy were superior to only triple therapy in achieving the effective rate (risk ratio=1.26, 95% CI: 1.17 to 1.35, $p<0.001$, $I^2=0\%$), the helicobacter pylori eradication rate (risk ratio=1.23, 95% CI: 1.12 to 1.34, $p<0.001$, $I^2=7\%$) and the recurrence rate (risk ratio=0.31, 95% CI: 0.12 to 0.82, $p=0.02$, $I^2=0\%$). But only *Opae-san* was not superior in achieving the effective rate compared to anti gastric secretion drugs.

Conclusions: The current evidence suggests that combined therapies of *Opae-san* plus triple therapy yield a higher effective rate, and helicobacter pylori eradication rate and a lower recurrence rate. However, in most of these studies, it is difficult to evaluate the bias and therefore better designed studies are needed.

Key words: peptic ulcer, *Opae-san*, Korean medicine, systematic review, meta-analysis

1. 서 론

소화성 궤양이란 활동성 염증에 의해 위나 십이

지장 점막이 손상되어 국소적 결손 또는 함몰이 생기는 것이다¹. 조직학적으로는 점막의 결손이 점막층에 국한된 경우 미란이라고 정의하며, 점막의 결손이 점막하층 이하까지 침윤된 경우 궤양이라고 정의한다². 국제적으로 소화성 궤양의 연간 발생률은 0.10-0.19%이며, 연간 유병률은 0.12-1.50%로 과거에 비해 감소하였다³. 이는 소화성 궤양의 주요 원인인 헬리코박터 감염률의 감소 및 제균치료가 시행되면서 재발률이 감소하였기 때문으로

- 투고일: 2018.11.15, 심사일: 2018.12.20, 게재확정일: 2018.12.21
- 교신저자: 김승모 대구광역시 수성구 상동 165
대구한의대학교 한의과대학 간계내과학교실
TEL: 053-770-2111 FAX: 053-768-6340
E-mail: heuwon@hanmail.net
- 이 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2018R1A5A2025272).

생각된다. 하지만, 상대적으로 비스테로이드 소염제의 사용으로 인한 궤양발생이 증가하고 있어 여전히 임상에서 중요한 의의를 가진다⁴.

소화성 궤양의 증상은 무증상에서 출혈, 천공과 같은 합병증에 이르기까지 다양하다. 전형적인 증상은 상복부 불쾌감, 더부룩함, 상복부 통증, 속쓰림 등으로 나타나며, 합병증으로는 출혈, 천공, 폐쇄 등이 있다⁵. 현재 시행되는 치료로는 헬리코박터 제균치료 및 제산제, 히스타민 제 2형 수용체 길항제, 양성자 펌프 억제제 등의 치료제가 사용되며, 일반적인 치료기간은 4주에서 8주 정도이다⁶. 과거에 비해 소화성 궤양의 치료가 꾸준히 발전되어 왔지만 고령화로 인한 동반질환의 증가로 합병증으로 인한 사망률은 약간 감소할 뿐 여전히 높다. 소화성 궤양의 합병증의 발생률은 20~25%, 합병증이 발생할 경우 사망률은 8~10%가량으로 높게 나타나고 있는 실정이다⁵.

한의학에서 소화성 궤양은 '呑酸' 및 '胃脘痛'의 범주에 속하고 병인으로는 情志所傷과 飲食勞倦 등이 있으며, 肝脾와 밀접한 관계가 있다. 치료로는 丹蔘補血湯, 加味補胃湯, 烏貝散, 安中散 등이 주로 쓰이고, 위내출혈이 있으면 平胃地榆湯, 桃花山을, 위산과다에는 平胃散에 黃連, 龍骨, 石決明을 가해서 쓴다⁷. 오패산은 1955년 《江蘇中醫》에 처음 실린 처방으로, 海螵蛸과 川貝母로 구성되어 있으며, 위산분비 억제작용이 있는 것으로 알려져 소화성궤양에 흔히 사용되는 처방이다⁸. 소화성 궤양의 한약치료에 관한 국내 연구를 살펴보면, 증례보고^{9,10} 및 실험논문¹¹⁻¹³ 위주로 보고되고 있으나 객관적인 근거를 마련하기에는 부족한 실정이다. 이에 저자는 소화성 궤양에 주로 쓰이는 처방인 오패산의 효과를 객관적으로 평가하여 근거를 마련하고, 소화성 궤양에 대한 한방치료의 활성화에 기여하고자 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

소화성 궤양 환자를 대상으로 오패산의 효과를 연구한 국내외 한의학 논문을 대상으로 하였다. PICO-SD (Participants, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) 형식에 따라 진행하였다.

1) 연구대상 (Participants) : 소화성궤양환자

2) 중재 (Intervention) : 오패산 단독 및 오패산과 한약의 병합치료

3) 비교중재 (Comparison) : 대조군 제한 없음.

4) 결과 (Outcome) : 제한없음.

5) 연구유형 (Study design) : 무작위배정 비교 임상시험 (randomized controlled trial, RCT)

2. 연구방법

1) 데이터베이스 및 문헌검색 전략

국내 논문 검색은 OASIS (<https://oasis.kiom.re.kr>), RISS (<http://www.riss.kr>), KISS (<http://kiss.kstudy.com>), NDSL (<http://www.ndsl.kr>), DBpia (<http://www.dbpia.co.kr>), 과학기술학회마을 (<http://society.kisti.re.kr>)을 이용하였다.

영미권 검색엔진은 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Cochrane (<http://www.cochranelibrary.com>), EMBASE (<https://www.embase.com>)를, 중국 검색엔진은 CNKI (<http://cnki.net>)를 이용하였다.

국내 검색시 키워드는 '소화성 궤양', '위궤양', '십이지장궤양', 'peptic ulcer', 'gastric ulcer', 'duodenal ulcer', '오패산', '烏貝散', '무작위배정 비교임상시험', 'RCT' 였다. 영미권 검색엔진 키워드는 'peptic ulcer', 'gastric ulcer', 'duodenal ulcer', 'opae-san', 'wubei-san', 'RCT', 'randomized controlled trial' 였다. 중국 검색엔진 키워드는 '潰瘍', '胃潰瘍', '十二指腸潰瘍', '烏貝散', 'wubei-san', '隨機', '对照', '双盲' 이었다. 각 검색엔진의 특성에 따라 키워드를 조합하여 검색을 하였다. 검색은 2018년 10월 10일-2018년 10월 13일에 시행하였으며, 검색기간은 2018년

9월까지로 하였으며, 언어의 제한은 두지 않았다.

2) 문헌선택

문헌 선별은 두 명의 연구자(LYR, CNK)가 참여하여 독립적으로 시행하였다. 검색된 문헌을 취합하여 중복되는 문헌을 제외하였고, 제목과 초록을 바탕으로 1차 선별 후 전문을 검토하여 2차 선별을 하여 최종적으로 문헌선정을 하였다. 연구자 간의 의견불일치가 있을 경우, 제 3의 연구자(KKS)로부터 의견을 구하였다.

선정기준은 소화성궤양 환자에게 오페산 단독 및 오페산과 한약의 병합치료를 시행한 무작위배정 비교임상시험 연구를 대상으로 하였다. 대조군 시술로는 제한을 두지 않았다. 제외기준은 소화성궤양을 대상으로 하지 않은 연구, 오페산을 사용하지 않은 연구, RCT가 아닌 비무작위 대조시험(Non-randomized controlled trials, Non-RCT), 원저가 아닌 연구, in vivo 연구, in vitro 연구, 초록만 발표된 연구를 배제하였다.

3) 데이터 추출

선별된 문헌의 전문을 확인한 후 각 문헌의 출판연도, 출판국가, 연구대상의 수, 중재군 및 대조군의 중재시술(투여약물 및 투여방법), 치료기간, 평가도구, 치료효과, 이상 반응 여부 등에 대한 자료를 추출하였다.

4) 비뚤림 평가

본 연구에서는 연구의 질을 평가하기 위해 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB) 도구를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. 비뚤림 평가는 7가지 영역에 대하여 'high', 'low', 'unclear'로 평가하였다¹⁴.

5) 출판 비뚤림

출판 비뚤림은 보고비뚤림 중 하나로 연구결과와 통계적 유의성과 출판 가능성 간의 관련성이 있을 때 나타나는 비뚤림이다. 대개 funnel plot을 통해 나타내는데 시각적으로 funnel plot이 대칭인 경우 보고 비뚤림의 가능성은 줄어든다고 간주한다.

6) 메타분석

통계적 분석은 RevMan(Review Manager) 5.3 version을 이용하여 수행하였다. 결과값이 이분형 자료인 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 사용하였고, 연속형 자료인 경우 평균차(mean difference, MD)와 95% 신뢰구간을 통해 효과크기를 측정하였다.

Higgin's I^2 검정을 통해 이질성을 판단한 후, 고정효과 모형(fixed-effects model)과 변량효과 모형(random-effects model)를 적용하여 메타분석을 시행하였다.

III. 결 과

1. 자료선별

2018년 10월 10일부터 2018년 10월 13일 총 10개의 데이터베이스에서 검색한 결과 중복된 문헌을 제외하고 총 285편이었다. 제목과 초록을 통해 소화성궤양 및 오페산과 관련없는 논문, RCT가 아닌 논문 238편을 제외하였다. 1차 선별된 47편의 논문에 대하여 원문을 검토한 후 선정기준에 부합하는 12편¹⁵⁻²⁶을 2차적으로 선정하였다(Fig. 1).

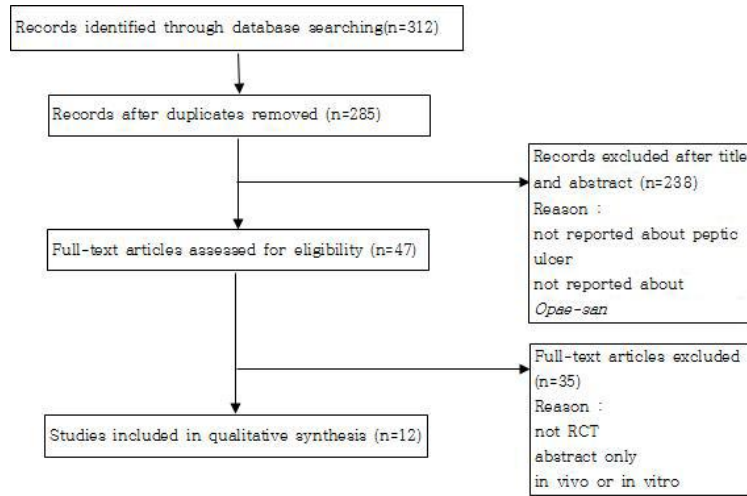


Fig 1. Flow diagram of the selection process.

2. 자료분석

1) 연구설계

최종 선정된 12편의 연구는 2003년부터 2018년 까지 중국에서 시행된 RCT 연구이다. 소화성 궤

양에 대한 오페산 단독 또는 다른 한약이나 양약과의 병용치료를 통한 효과를 연구한 논문으로, 2편은 학위논문이었으며, 나머지는 모두 중국저널에 실린 논문이었다(Table 1).

Table 1. Summary of Radomized Controlled Trials

Author (year)	Sample size	Intervention	Control	Duration	Result
Chen ¹⁵ (2013)	Total =70 Experiment = 35 Control = 35	Flavored wubei powder (烏貝散) 6 g/time (3 times/day) + Pantoprazol capsule 40 mg/tablets Clarithromycin tablets 500 mg/time Amoxicillin 1 g/time (2 times/day)	Pantoprazol capsule 40 mg/tablets Clarithromycin tablets 500 mg/time Amoxicillin 1 g/time (2 times/day)	28 days	1. Effective rate (p<0.05) Case =96.00% Control =77.14% 2. Recurrence rate (p<0.05) Case =4.30% Control =15.70%
Chen ¹⁶ (2014)	Total =78 Experiment = 39 Control = 39	Wei powder and four inverse scattered (烏貝散 合 四逆散) 1濟/day (3 times/day) + Rabeprazole 10 mg/day Clarithromycin 0.5 g/time Amoxicillin 1 g/time (2 times/day)	Rabeprazole 10 mg/day Clarithromycin 0.5 g/time Amoxicillin 1 g/time (2 times/day)	14 days	1. Effective rate (p<0.05) Case =92.31% Control =71.79% 2. HP eradication rate (p<0.05) Case =89.74% Control =69.23%
Jia ¹⁷ (2015)	Total =68 Experiment = 34 Control = 34	Jiaweiwubei powder (加味烏貝散) 6 g/time (3 times/day) + Clarithromycin tablets 500 mg/time Amoxicillin 1 g/time Pantoprazol capsule 40 mg/tablets (2 times/day)	Clarithromycin tablets 500 mg/time Amoxicillin 1 g/time Pantoprazol capsule 40 mg/tablets (2 times/day)	14 days	1. Effective rate (p<0.05) Case =94.12% Control =73.53% 2. Recurrence rate (p<0.05) Case =2.94% Control =17.65% 3. Gastrin treatment (p<0.05) Case =154.6 ±25.8 ng/L Control =78.4±16.5 ng/L

Jing ¹⁸ (2015)	Total = 62 Experiment = 31 Control = 31	Wubei powder (烏貝散) 6 g/time (3 times/day) + Pantoprazol capsule 40 mg/tablets Clarithromycin tablets 250 mg/time Amoxicillin 0.5 g/time (2 times/day)	Pantoprazol capsule 40 mg/tablets Clarithromycin tablets 250 mg/time Amoxicillin 0.5 g/time (2 times/day)	14 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effective rate (p<0.05) Case = 93.55% Control = 74.19% 2. Gastrin treatment (p<0.01) Case = 98.5 ± 21.3 ng/L Control = 176.6 ± 19.8 ng/L 3. Recurrence rate (p<0.05) Case = 6.45% Control = 12.9%
Li ¹⁹ (2018)	Total = 84 Experiment = 40 Control = 44	Wubei powder (烏貝散) 3 g/time (3 times/day) + Qizhiweitong granule (氣滯胃痛顆粒) 5 g/time (3 times/day)	Esomeprazole 40 mg/time (1 time/day)	28 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effective rate (p>0.05) Case = 95.0% Control = 97.7% 2. Comparison of clinical symptoms (p>0.05) Case = 95.0% Control = 88.6% 3. Comparison of single symptom score (p<0.05)
Man ²⁰ (2017)	Total = 200 Experiment = 100 Control = 100	Erchen decoction plus Wubei powder (二陳湯 加 烏貝散) 200 mg/time (2 times/day. for 4weeks) + Omeprazole capsule 1 capsule/time (1 time/day. for 4weeks) Amoxicillin 2 capsule/time (2 times/day. for 2 weeks) Metronidazole tablets 2 tablets/time (3 times/day. for 2 weeks)	Omeprazole capsule 1 capsule/time (1 time/day. for 4weeks) Amoxicillin 2 capsule/time (2 times/day. for 2 weeks) Metronidazole tablets 2 tablets/time (3 times/day. for 2 weeks)	28 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. the serum inflammatory factor (p<0.05) 2. the expression of TGF-beta 1 protein (p<0.05) 3. Effective rate (p<0.05) Case = 88% Control = 70% 4. HP negative rate (p<0.05) Case = 91% Control = 72%
Ting ²¹ (2011)	Total = 60 Experiment = 30 Control = 30	Yiwei Decotion and Wubei San (益胃湯 合 烏貝散) 150 mg/time (2 times/day)	Famotidine tablets 20 mg/time (2 times/day)	60 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effective rate (p>0.05) Case = 93.3% Control = 73.3% 2. Comparison of clinical symptoms (p<0.05) 3. The effect on the performance of gastroscop (p>0.05)
Wang ²² (2015)	Total = 120 Experiment = 60 Control = 60	Yiwei Decotion and Wubei San (益胃湯 合 烏貝散) 150 mg/time (2 times/day)	Famotidine tablets 20 mg/time (2 times/day)	60 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effective rate (p<0.05) Case = 95% Control = 71.7%
Weng ²³ (2003)	Total = 60 Experiment = 30 Control = 30	Jiaweiwubeisan (加味烏貝散) 5 g/time (3 times/day)	Jianweiyuyang pill (健胃愈湯片) 6 pills/time (3 times/day)	28 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comparison of abdominal pain (p<0.01) 2. Comparison of stomach cramps (p<0.01) 3. Effective rate (p<0.01) Case = 96.3% Control = 62.2% 4. HP negative rate (p<0.05) Case = 83.70% Control = 38.48%
Xu ²⁴ (2016)	Total = 102 Experiment = 52 Control = 50	Yiwei Decotion and Wubei San (益胃湯 合 烏貝散) 600 mg/day	Famotidine tablets 20 mg/time (2 times/day)	21 days	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effective rate (p<0.01) Case = 94.23% Control = 74.00% 2. Diameter of ulcer (p<0.05) Case = 2.01 ± 0.94 mm Control = 2.38 ± 0.89 mm

Yang ²⁵ (2015)	Total = 147 Experiment = 74 Control = 73	Wubei San (烏貝散) 6 g/time (3 times/day) + Omeprazole 20 mg/day Clarithromycin 0.5 g/time Amoxicillin 1 g/time (2 times/day)	Omeprazole 20 mg/day Clarithromycin 0.5 g/time Amoxicillin 1 g/time (2 times/day)	14 days	1. Effective rate (p<0.05) Case = 91.9% Control = 79.5% 2. HP clearance (p<0.05) Case = 93.2% Control = 82.2%
Yu ²⁶ (2015)	Total = 80 Experiment = 40 Control = 40	Jiaweiwubeisan (加味烏貝散) 6 g/time (3 times/day) + Bismuth 600 mg/time Amoxicillin 1 g/time Clarithromycin 0.5 g/time (2 times/day)	Bismuth 600 mg/time Amoxicillin 1 g/time Clarithromycin 0.5 g/time (2 times/day)	14 days	1. Effective rate (p<0.05) Case = 92.5% Control = 65%

2) 치료군 및 대조군

(1) 치료기간

약물투여기간은 14일부터 60일로 연구마다 다양했으며, 평균 26.9일이었다. 14일이 5편^{16-18,25,26}, 28일이 4편^{15,19,20,23}, 60일이 2편^{21,22}, 21일이 1편²⁴이었다.

(2) 치료군 설계

선정된 연구 중 7편의 연구^{15-18,20,25,26}에서는 오페

산 가미방 및 삼제요법의 병용치료를 시험군으로 하여 삼제요법을 시행한 대조군과 비교하였다. 4편의 연구^{19,21,22,24}에서는 오페산 가미방에 위산억제제를 비교하였다. 1편의 연구²³에서는 오페산 가미방과 다른 한약을 비교하였다. 중재시술로 사용된 한약은 다음과 같다(Table 2).

Table 2. Composition of the Herbal Preparations Used in Treatment

Study	Preparation name	Formulation	Composition
Chen ¹⁵ (2013)	Flavored wubei powder (烏貝散)	powder	<i>Cuttlefish Bone</i> (烏賊骨) 1000 g, <i>Notoginseng Radix</i> (三七粉) 150 g, <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡色) 300 g, <i>Amomi Factus</i> (砂仁) 200 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Alumen</i> (白礬), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 500 g respectively.
Chen ¹⁶ (2014)	Wei powder and four inverse scattered (烏貝散 合 四逆散)	powder	<i>Sepiae Os</i> (海螵蛸), <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Bletillae Rhizoma</i> (白芨), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Poria</i> (茯苓), <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡色) 10 g respectively, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Aurantii Immaturus</i> (枳實), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g respectively, <i>Prunellae Spica</i> (夏枯草), <i>Traxaci Herba</i> (蒲公英) 20 g respectively, <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 12 g
Jia ¹⁷ (2015)	Jiaweiwubei powder (加味烏貝散)	powder	<i>Cuttlefish Bone</i> (烏賊骨) 1000 g, <i>Notoginseng Radix</i> (三七粉) 150 g, <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡色) 300 g, <i>Amomi Factus</i> (砂仁) 200 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Alumen</i> (白礬), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 500 g respectively.
Jing ¹⁸ (2015)	Wubei powder (烏貝散)	powder	<i>Cuttlefish Bone</i> (烏賊骨) 1000 g, <i>Notoginseng Radix</i> (三七粉) 150 g, <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡色), <i>Amomi Factus</i> (砂仁) 300 g respectively, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Alumen</i> (白礬), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 500 g respectively.

Li ¹⁹ (2018)	Wubei powder (烏貝散) + Qizhiweitong granule (氣滯胃痛顆粒)	powder	Not reported
Man ²⁰ (2017)	Erchen decotion plus Wubei powder (二陳湯 加 烏貝散)	decoction	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (法半夏), <i>Poria</i> (茯苓), <i>Mume Fructus</i> (烏梅), <i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i> (生薑), <i>Sepiae Os</i> (海螵蛸) 10 g respectively, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 12 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 6 g
Ting ²¹ (2011)	Yiwei Decotion and Wubei San (益胃湯 合 烏貝散)	decoction	<i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹) 10 g respectively, <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Rehmanniae Radix</i> (細生地), <i>Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 15 g respectively, <i>Sepiae Os</i> (海螵蛸) 30 g
Wang ²² (2015)	Yiwei Decotion and Wubei San (益胃湯 合 烏貝散)	decoction	<i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹) 8 g respectively, <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Rehmanniae Radix</i> (細生地), <i>Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 12 g respectively, <i>Sepiae Os</i> (海螵蛸) 18 g
Weng ²³ (2003)	Jiaweiwubeisan (加味烏貝散)	powder	<i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) : <i>Cuttlefish Bone</i> (烏賊骨) : <i>Fritillariae Cirrhosae Bulbus</i> (川貝母) = 1:2:1
Xu ²⁴ (2016)	Yiwei Decotion and Wubei San (益胃湯 合 烏貝散)	decoction	<i>Sepiae Os</i> (海螵蛸) 30 g, <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Rehmanniae Radix</i> (細生地), <i>Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 15 g respectively, <i>Adenophorae Radix</i> (沙蔘), <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹) 10 g respectively
Yang ²⁵ (2015)	Wubei San (烏貝散)	powder	<i>Cuttlefish Bone</i> (烏賊骨) 1000 g, <i>Notoginseng Radix</i> (三七粉) 150 g, <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索) 300 g, <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁) 200 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Alumen</i> (白礬), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 500 g respectively.
Yu ²⁶ (2015)	Jiaweiwubeisan (加味烏貝散)	powder	<i>Cuttlefish Bone</i> (烏賊骨) 1000 g, <i>Notoginseng Radix</i> (三七粉) 150 g, <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索) 300 g, <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁) 200 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Alumen</i> (白礬), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 500 g respectively.

(3) 대조군 설계

대조시술로 위산억제제를 단독으로 사용된 연구는 총 4편^{19,21,22,24}이었는데, 이 중 3편^{21,22,24}은 H2 수용체 길항제(H2-antagonists)에 해당하는 famotidine, 1편¹⁹에서는 프로톤 펌프억제제(proton pump inhibitors, PPIs)에 해당하는 esomeprazole을 대조시술로 하였다. 대조시술로 삼제요법을 시행한 연구는 총 7편^{15-18,20,25,26}이었는데, 이 중 6편의 연구^{15-18,20,25}에서는 PPIs와 두가지 항생제의 복합요법(pantoprazol+clarithromycin, amoxicillin 또는 rabeprazole+clarithromycin, amoxicillin 또는 omeprazole+amoxicillin,

metronidazole 또는 omeprazole+clarithromycin, amoxicillin)을 시행하였으며, 1편의 연구²⁶에서는 bismuth 제제와 두가지 항생제의 복합요법(bismuth+clarithromycin, amoxicillin)을 시행하였다. 1편의 연구²³에서는 한약을 대조시술로 하였는데, 健胃愈湯片이라는 과립제가 사용되었는데 구체적인 구성 약물은 명시되지 않았다.

3) 평가지표

선정된 문헌에서 평가지표로 유효율(effective rate), 헬리코박터균 제균율(helicobacter pylori eradication rate), 재발률(recurrence rate), 임상증상비교, 가스

트린 평가 등을 사용하였다. 이 중 유효율은 12편의 연구에서, 헬리코박터 재균율은 4편의 연구에서, 재발률은 3편의 연구에서 평가지표로 사용하였다. 평가지표 중 유효율, 헬리코박터 재균율, 재발률을 가지고 메타분석을 시행하였다.

4) 치료효과

(1) 오패산 및 삼제요법 병용치료와 삼제요법

치료 비교

① 유효율비교(n=7, Fig. 2)

오패산 및 삼제요법 병용치료는 삼제요법 치료보다 유효율이 1.26배 높아서 소화성 궤양에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 연구간 이질성은 낮게 나타났다(Risk Ratio=1.26, 95% CI: 1.17 to 1.35, p<0.001, I²=0%).

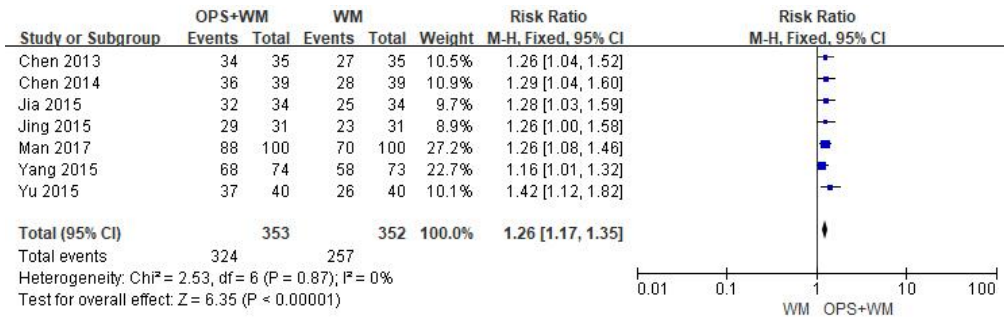


Fig. 2. Results of meta-analysis for the effective rate (OPS+WM vs WM).

OPS : *Opae-san*, WM : Western medicine

② 헬리코박터균 재균율 비교(n=3, Fig. 3)

오패산 및 삼제요법 병용치료는 삼제요법 치료보다 헬리코박터균 재균율이 1.23배 높아서 소화성

궤양에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 연구간 이질성은 낮게 나타났다(Risk Ratio=1.23, 95% CI: 1.12 to 1.34, p<0.001, I²=7%).



Fig. 3. Results of meta-analysis for the HP eradication rate (OPS+WM vs WM).

OPS : *Opae-san*, WM : Western medicine, HP : helicobacter pylori

③ 재발률 비교(n=3, Fig. 4)

오패산 및 삼제요법 병용치료는 삼제요법 치료보다 재발률이 0.31배 낮게 나타났고, 연구간 이질

성은 낮게 나타났다(Risk Ratio=0.31, 95% CI: 0.12 to 0.82, p=0.02, I²=0%).

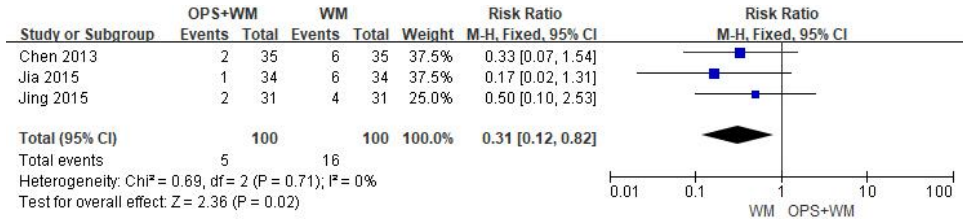


Fig. 4. Results of meta-analysis for the recurrence rate (OPS+WM vs WM).

OPS : *Opae-san*, WM : Western medicine

(2) 오패산과 위산억제제 치료 비교

① 유효율 비교(n=4, Fig. 5)

오패산은 위산억제제 치료보다 유효율이 1.19배

높았으나 통계적으로 유의성은 없었다. 연구간 이질성은 89%로 높게 나타났다(Risk Ratio = 1.19, 95% CI: 0.95 to 1.50, p=0.14, I²=89%).

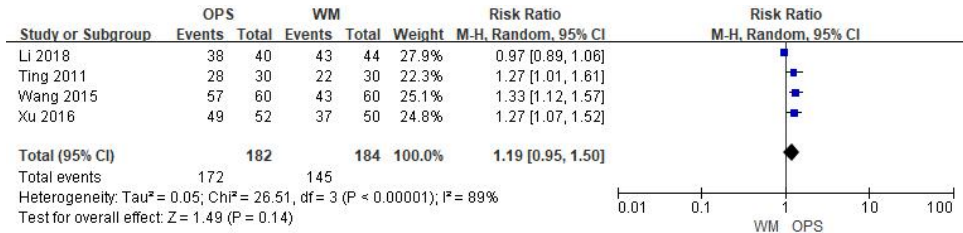


Fig. 5. Results of meta-analysis for the effective rate (OPS vs WM).

OPS : *Opae-san*, WM : Western medicine

(3) 오패산과 한약(健胃愈湯片) 치료 비교

① 유효율 비교(n=1, Fig. 6)

오패산은 健胃愈湯片 치료보다 유효율이 1.53배

높아서 소화성 궤양에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다(Risk Ratio = 1.53, 95% CI: 1.15 to 2.02, p=0.003).



Fig. 6. Results of meta-analysis for the effective rate (OPS vs HM).

OPS : *Opae-san*, HM : herbal medicine

② 헬리코박터균 제균율 비교(n=1, Fig. 7)

오패산은 健胃愈湯片 치료보다 헬리코박터균 제균율이 1.53배 높아서 소화성 궤양에 유의한 효과

가 있는 것으로 나타났다(Risk Ratio = 1.53, 95% CI: 1.15 to 2.02, p=0.003).



Fig. 7. Results of meta-analysis for the HP eradication rate (OPS vs HM).

OPS : *Opae-san*, HM : herbal medicine, HP : helicobacter pylori

5) 비플립평가

선정된 12편의 논문을 코크란 비플립 위험 도구를 사용하여 비플립 위험 평가를 하였다. 무작위 배정순서 생성 항목은 난수표를 이용한 6편^{15,16,21,23-25}의 논문과 동전던지기를 이용한 1편¹⁸의 논문은 Low risk로 평가하였고, 나머지 언급이 없는 논문은 Unclear risk로 평가하였다. 독립적인 중앙 무작위 배정을 사용한 1편의 논문과, 연구참여자에게 눈가림을 시행했다고 언급이 있는 1편의 논문은 Low risk로 평가하였으나, 대부분 배정순서은폐 및 눈가

림 항목에 대해서는 언급이 없어 Unclear risk로 평가하였다. 불완전한 결과자료 항목에서는 모두 결측치 언급 및 오류 없음을 확인하여 Low risk로 평가하였다. 선택적보고 항목에서는 모두 프로토콜은 없지만 사전에 계획된 것을 포함하여 예상되는 모든 결과를 보고하고 있어 Low risk로 평가하였다. 그 외 비플립 항목에서는 평가할만한 충분한 정보나 근거가 없는 경우가 대부분이라 Unclear risk로 평가하였다.

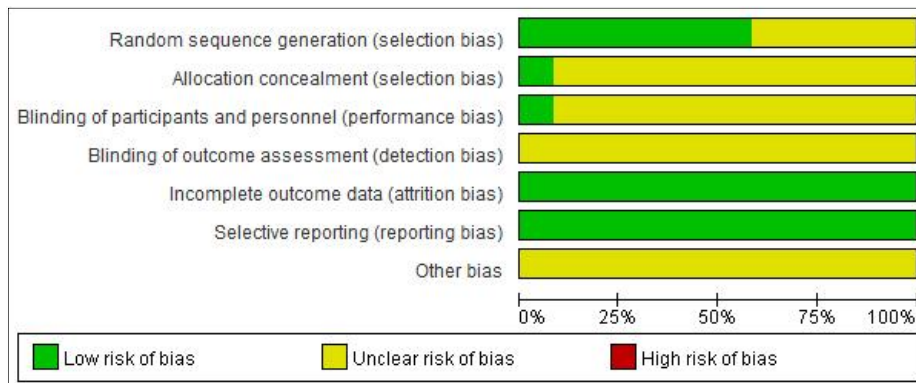


Fig 8. Risk of bias graph.

	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
Chen 2013	+	?	?	?	+	+	?
Chen 2014	+	?	?	?	+	+	?
Jia 2015	?	?	?	?	+	+	?
Jing 2015	+	?	?	?	+	+	?
Li 2018	?	?	+	?	+	+	?
Man 2017	?	?	?	?	+	+	?
Ting 2011	+	?	?	?	+	+	?
Wang 2015	?	?	?	?	+	+	?
Weng 2003	+	?	?	?	+	+	?
Xu 2016	+	+	?	?	+	+	?
Yang 2015	+	?	?	?	+	+	?
Yu 2015	?	?	?	?	+	+	?

Fig. 9. Risk of bias summary.

6) 출판비뚤림

Funnel plot(Fig. 10, Fig. 11)에서 중대한 출판비뚤림은 나타나지 않았다.

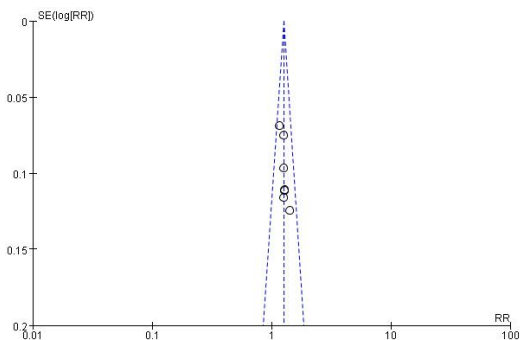


Fig. 10. Funnel plot for the outcome of effective rate (OPS+WM vs WM).

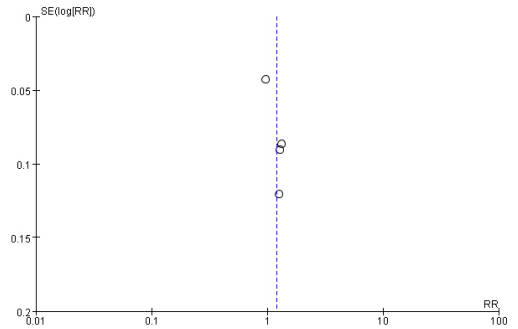


Fig. 11. Funnel plot for the outcome of effective rate (OPS vs WM).

7) 안전성

선정된 12편의 연구에서 이상반응에 대해 언급한 연구는 총 9편^{15,16,18-21,23-25}이었는데, 그 중 5편의 연구^{15,16,18,23,24}에서는 이상반응이 나타나지 않았으며, 4편의 연구^{19-21,25}에서 나타난 이상반응 증상으로는 오심, 구토, 어지럼증, 복통, 설사, 피부발진 등이 있었다. 중대한 이상반응이 발생하여 연구 참여자가 탈락한 경우는 없었다.

IV. 고찰 및 결론

본 연구에서는 소화성 궤양에 대한 오페산의 효과를 알아보기 위해 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다. 문헌의 선별은 소화성 궤양 환자에게 오페산 단독 또는 다른 한약이나 양약과의 병용치료를 시행한 RCT 연구를 포함하였다. 12편의 논문에서 유효율, 헬리코박터균 제균율, 재발률을 통해 치료효과를 확인하였다.

소화성 궤양은 소화기계 질환 중 가장 흔하게 접하는 질환의 하나로, 유병률에 대한 정확한 통계는 없으나 국내 유병률은 10% 내외로 추정하고 있다. 중요한 위험인자로는 헬리코박터 감염과 비스테로이드 소염제의 사용이 꼽히는데, 위험도 측면에서 보면 헬리코박터 감염 단독은 소화성궤양 발생 위험도를 18.1로 상승시키고 감염이 있으면서 비스테로이드 소염제를 복용하는 경우 소화성궤양

의 위험도를 61.1로 상승시킨다²⁷. 증상은 개인차가 많고, 합병증의 유무에 따라서 다양한데, 특징적인 증상으로는 타는 듯한 심와부의 동통 또는 불편감이며 환자의 60~80%에서 나타난다. 위궤양과 십이지장궤양의 증상에서 특징적인 차이는 없지만, 십이지장궤양의 경우 식후 2~3시간 후 또는 새벽 11시~2시 사이에 증상이 심해지고 음식이나 제산제에 의해 통증이 완화되지만, 위궤양은 음식을 섭취하면 잠시 통증 없이 편안하다가 식후 1~2시간 정도 통증이 지속되고 위에서 십이지장으로 음식이 배출되어야 통증이 소실된다¹. 소화성 궤양의 치료는 위산억제와 원인이 되는 요인을 제거하는 것이 중요하다. 가장 흔한 원인 중 하나인 헬리코박터균의 제균요법은 흔히 삼제요법이 권고되는데, 삼제요법은 두가지 항생제에 PPIs, H₂ 수용체 길항제 혹은 bismuth제제를 결합한 것으로 bismuth, metronidazole과 tetracycline은 효과가 입증된 첫 삼제요법이다⁶. 소화성 궤양의 합병증으로는 출혈, 장천공, 관통을 통한 장누공, 위유문부 폐쇄 등이 있는데, 이들의 발생률이 여전히 높게 나타나는 것은 순환기질환이나 근골격질환 등의 만성질환을 갖고 있는 고령의 환자에서 아스피린과 비스테로이드 소염제의 사용이 증가된 것에 기인한 것으로 여겨진다^{28,29}. 따라서 치료뿐만 아니라 재발과 합병증의 예방을 줄이려는 노력이 지속적으로 필요하다.

오패산은 1955년 《江蘇中醫》⁸에 위산분비 억제작용이 있는 것으로 알려진 이래, 소화성궤양으로 인한 위산과다, 궤양성출혈 등의 치료에 사용되고 있다. 국내에서 시행된 실험연구에 의하면, 한 등¹¹과 구 등¹²의 연구에서 HCl-aspirin으로 유발된 白鼠의 위궤양에서 오패산 투여군이 대조군에 비해 위점막 손상이 현저히 감소하며, 십이지장궤양의 치유를 촉진한다고 보고하였으나 모두 정확한 기전은 알 수 없었다. 오패산은 실제 임상에서 사용될 때 단독보다는 다른 한약과 병용해서 쓰이는 경우가 많다. 본 연구에서 선정된 연구들 역시 오패산에 다른 한약을 가미하여 사용되었는데, 그 중

活血散瘀, 理氣止痛하는 효과가 있는 玄胡索이 가장 많이 사용되었으며 이는 소화성궤양으로 인한 胃脘痛을 치료하기 위한 것이다³⁰. 그 외 散瘀止血, 消腫定痛 하여 출혈을 겸한 증상에 효과가 있는 三七, 行氣止痛, 健脾消食하는 木香, 化濕開胃, 溫脾止瀉하는 砂仁 등을 동반 증상 및 합병증 예방을 위하여 추가적으로 加味하였다³⁰.

본 연구에서 선정된 12편의 연구는 2003년부터 2018년까지 중국에서 시행되었으며, 소화성 궤양에 대한 오패산 단독 또는 다른 한약이나 양약과의 병용치료의 효과를 연구하였다. 중재시술과 대조시술을 살펴보면 7편의 연구^{15-18,20,25,26}에서는 오패산 가미방 및 삼제요법의 병용치료를 삼제요법을 비교하였고, 4편의 연구^{19,21,22,24}에서는 오패산 가미방과 위산억제제를 비교하였고, 1편의 연구²³에서는 오패산 가미방과 다른 한약을 비교하였다.

12편의 연구에서 유효율, 헬리코박터균 제균율, 재발률을 평가도구로 하여 메타분석을 시행하였다. 오패산 및 삼제요법 병용치료와 삼제요법 치료를 비교한 결과 치료군에서 유효율이 1.26배 높게 나타났고, 헬리코박터균 제균율이 1.23배 높게 나타났고, 재발률이 0.31배 낮게 나타났으며 모두 통계적으로 유의한 결과를 나타냈다. 오패산과 위산억제제의 치료를 비교한 결과 오패산은 위산억제제 치료보다 유효율이 1.19배 높았으나 통계적으로 유의성은 없었다. 오패산과 한약(健胃愈湯片)의 치료를 비교한 결과, 유효율이 1.53배 높아서 소화성 궤양에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

오패산 단독치료와 위산억제제의 치료를 비교하였을 때 유효율 측면에서 통계적인 유의성이 없었으나, 오패산과 삼제요법의 병용치료와 삼제요법 치료를 비교한 결과 유효율, 헬리코박터균 제균율, 재발률 모두에서 유의한 효과를 나타냈다. 그리고 한약(健胃愈湯片)에 비해서 오패산의 유효율이 높게 나타났다. 이를 통해 소화성 궤양에 대하여 오패산과 삼제요법의 복합치료를 임상에서 적극 활용해 볼 가치가 있을 것으로 사료된다.

하지만 대부분의 연구에서 비플림에 대한 부분이 구체적으로 언급되어 있지 않아 비플림 평가가 어려웠으며, 추후 이를 보완한 높은 수준의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 소화성 궤양 환자를 대상으로 오패산의 효과를 확인하게 위해 기존에 시행된 RCT 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행했다. 그 결과 오패산 및 삼제요법의 복합치료가 삼제요법 치료에 비해 유효율, 헬리코박터균 제균율, 재발을 측면에서 높은 효과를 나타냄을 확인하였다. 현재 소화성 궤양 환자들의 경우 치료를 위해 대부분 양방치료를 우선적으로 받게 되고, 소화성 궤양 이전의 경미한 증상이나 치료 이후 합병증 예방을 위해 한방치료를 찾게 된다. 본 연구를 근거로 하여 소화성 궤양에 대하여 오패산을 기본으로 하는 한약 치료와 삼제요법의 병용치료를 적극적으로 시행해 볼 수 있으리라 사료되고, 향후 국내에서도 임상연구 설계를 위한 기반으로 사용될 수 있을 것이다.

감사의 말씀

이 논문은 2018년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2018R1A5A2025272)

참고문헌

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition. Seoul: McGraw-Hill Education Korea, Ltd. and Medical Information Provider: 2017, p. 2774-98.
2. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374(9699):1449-61.
3. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: update on the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(9):938-46.
4. Kim SG, Kim JG, Shin SK, Kim HS, Seol SY. Guidelines of Diagnosis for Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54(5):279-84.
5. Kim BW. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease: Present and Future Perspective. *Korean J Gastroenterol* 2016;67(6):318-20.
6. Cheung DY, Jung HY, Song HJ, Jung SW, Jung HC. Guidelines of Treatment for Non-bleeding Peptic Ulcer Disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54(5):285-97.
7. Committee of Digestive Diseases, National Korean Medicine College. Gastroenterology. 1st edition. Seoul: Koonja publisher; 2009, p. 338-9.
8. Wang A. Effect of Haibei San Tablet on Gastric Acid. *Jiangsu Traditional Chinese Medicine* 1965; 6(30):32-4.
9. Lee JH, Kim JH, Kim YI. A Case Report of the Patient with Duodenal Ulcer Treated by Oriental Medicine Therapy. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society* 2009;26(2):201-6.
10. Park GH, Choi SW, Park SJ, Joo JC, Park HS. Three Case Reports of Peptic Ulcer Patients Treated with Banhasasim-tang. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2012;26(6):940-6.
11. Han SS, Han SW, Park SD. The immunohistochemical studies of Opaesan on Gastric ulcer induced by HCl-aspirin in rat. *The journal of internal Korean medicine* 1998;19(2):185-207.
12. Gu SG, Lee HS, Lee JH. Immunohistochemical Effects of Opaesan on the Duodenal Ulcer Induced by HCl-aspirin. *The Korean journal of laboratory animal science* 1999;15(2):105-13.
13. Im SBN, Lee HJ. Studies on the Effects of Opaesan and Notoginseng Radix and Opaesan

- puls Notoginseng Radix on Gastric and Duodenal Ulcer in Rats. *J Korean Oriental Med* 1992; 13(1):71-84.
14. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. *National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency* 2011.
 15. Chen J. Flavored Wu Bei Scattered Random Parallel Control Study Combined Western Medicine Treatment of Gastric Ulcer. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine* 2013; 27(7s):106-7.
 16. Chen J, Guan J, Chen Q. Wubei Powder and Four Inverse Scattered Combined with Western Medicine in Treatment of Chronic Erosive Gastritis Randomized Parallel Controlled Study. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine* 2014; 28(3):75-7.
 17. Jia C. Clinical Effect of Jiaweiwubei Powder Combined With Triple Therapy in the Treatment of Gastric Ulcer. *China Continuing Medical Education* 2015; 7(4):259-60.
 18. Jing G. Ulcer Randomized Parallel Group Study Hoube Powder Combined Triple Therapy. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine* 2015; 29(5):127-8.
 19. Li T, Wang Y, Lu M. Treatment of Qizhi Weitong Granule plus Wubei Powder in Army Men with Helicobacter Pylori Negative Duodenal Ulcer Disease. *J Med Res* 2018; 47(6):172-6.
 20. Man Y, Li L. Study on clinical effect of Erchen decoction plus Wubeisan combined with triple therapy in treatment of peptic ulcer HP infection. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2017; 38(12):1679-82.
 21. Ting MS. The Clinical Effects of Yiwei Tang and Wubei San on Yin Deficiency Type of Peptic Ulcer. *Guangzhou University of Chinese Medicine A master's thesis* 2011.
 22. Wang J. Clinical Study of Yin Deficiency Type of Duodenal Ulcer by Yiwei Decoction Combined With Wubeisan Treatment. *China Health Standard Management* 2015; 6(10):238-9.
 23. Weng CX. Clinical Study on the Treatment of Peptic Ulcer of Liver and Stomach Gloomy Heat type with Jiaweiwubeisan. *Hunan College of Traditional Chinese Medicine Changsha Hunan A master's thesis* 2003.
 24. Xu D. Treatment Yin Type Duodenal Ulcer Randomized Controlled Study. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine* 2016; 30(7):27-9.
 25. Yang C, Peng L. Clinical research of treatment of gastric ulcer by Wubei Powder combined with western medicine. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 2015; 7(24):95-6.
 26. Yu J, Zhao M, Zhang H, Zhang Y. Clinical curative effect of Jia Wei Wu Bei San combined with triple therapy in the treatment of gastric ulcer. *Chinese Community Doctors* 2015; 6(50):79-80.
 27. Jae KS. Diagnosis and Management of Peptic Ulcer Bleeding. *Korean J Med* 2015; 88(2):156-60.
 28. Kim CY, Lee SW, Chung RS. The eradication rate of Helicobacter pylori infection in complicated peptic ulcer diseases. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2004; 4(1):21-4.
 29. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007; 76(7):1005-12.
 30. Herbal medicine Compilation Committee of College of Oriental Medicine. Herbal medicine. 2nd edition. Seoul: Younglimsa; 2011. p. 451-2, 440-1, 395-6, 336-7.