

ORIGINAL ARTICLE

# 베타카리오필렌의 *Helicobacter pylori* 감염 억제 효능을 평가하기 위한 무작위 배정, 양측 눈가림, 위약 대조군 연구

심현익<sup>1</sup>, 송동진<sup>1</sup>, 신철민<sup>1</sup>, 윤혁<sup>1</sup>, 박영수<sup>1</sup>, 김나영<sup>1,2</sup>, 이동호<sup>1,2</sup>

분당서울대학교병원 내과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 간연구소<sup>2</sup>

## Inhibitory Effects of $\beta$ -caryophyllene on *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study

Hyun Ik Shim<sup>1</sup>, Dong Jin Song<sup>1</sup>, Cheol Min Shin<sup>1</sup>, Hyuk Yoon<sup>1</sup>, Young Soo Park<sup>1</sup>, Nayoung Kim<sup>1,2</sup> and Dong Ho Lee<sup>1,2</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital<sup>1</sup>, Seongnam; Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infections, which cause a variety of gastrointestinal symptoms, are common in South Korea. Recent reports have shown a decline in the *H. pylori* eradication rates.  $\beta$ -caryophyllene is a natural bicyclic sesquiterpene that occurs in a wide range of plant species, such as cloves, basil, and cinnamon.  $\beta$ -caryophyllene has been reported to have anti-inflammatory and anti-bacterial effects. This study investigated the inhibitory effects of  $\beta$ -caryophyllene on *H. pylori* and its potential role as an alternative gastrointestinal drug.

**Methods:** This 8-week, randomized double-blind, placebo-controlled trial categorized subjects into a  $\beta$ -caryophyllene group (33 patients who received 126 mg/day of  $\beta$ -caryophyllene) and a placebo group (33 patients who received a placebo preparation). The inflammation level of *H. pylori* infiltration and the eradication rates were evaluated endoscopically and with the urea breath test (UBT) in both groups before and after administering the medication. The serum cytokine levels (tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin [IL]-1 $\beta$  and IL-6) were compared in both groups before and after administering the medication.

**Results:** Complete eradication was not observed in either group. Moreover, there was no significant change in the UBT and updated Sydney score. On the other hand, the  $\beta$ -caryophyllene group showed significant improvement in nausea ( $p=0.025$ ) and epigastric pain ( $p=0.018$ ), as well as a decrease in the serum IL-1 $\beta$  levels ( $p=0.038$ ).

**Conclusions:**  $\beta$ -caryophyllene improves dyspepsia symptoms and can be considered a useful supplementary treatment for gastrointestinal disease. (Korean J Gastroenterol 2019;74:199-204)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*;  $\beta$ -caryophyllene; Therapeutics; Dyspepsia

## 서 론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 위에 염증을 일으켜 위축성 위염, 장상피화생, 이형성증을 진행시키고 유전자 변이를 가져온다.<sup>1</sup> 그리고 만성 위염, 소화성 궤양, 점막연관 B-세포 림프종 그리고 위암의 중요 위험인자로 알려져 있다.<sup>2-4</sup> *H.*

*pylori*는 한국에서 30대에서 60대까지 감염률이 70%를 넘는 매우 흔한 감염 균주로서, 위암 발생의 위험도를 2.8-6.0배 증가시킨다.<sup>5</sup> *H. pylori* 제균 치료는 기존 치료적 접근에서 점차 위암 예방을 위한 제균 치료로 변화하고 있으며, 한국에서 제균 치료의 적응증은 위암 직계 가족력, 위축성 위염, 장상피화생, 소화불량증, 아스피린이나 비스테로이드성 소염진통제 복용

Received May 13, 2019. Revised June 7, 2019. Accepted July 31, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.  
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이동호, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Dong Ho Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: dhjohn@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6376-410X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

용 등을 포함한다.<sup>6</sup> 하지만 이러한 제균 치료는 다수의 항생제 조합으로 이루어져 속쓰림, 설사 및 장내 유익 미생물의 변화를 유발하고, 최근에는 항생제 내성 균주 증가로 인하여 제균 성공률이 낮아지고 있다.<sup>7</sup>

베타카리오필렌( $\beta$ -caryophyllene)은 정향(clove), 대마(hemp), 로즈마리(rosemary) 등과 같은 정유(essential oil)에 풍부한 천연 세스퀴테르펜(natural sesquiterpene)으로 항염,<sup>8,9</sup> 항산화,<sup>10,11</sup> 항암,<sup>11,12</sup> 항미생물<sup>11,13</sup> 등에 대하여 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 식물 유래 베타카리오필렌은 천연 화합물로서 현재 미국 식품의약국(Food and Drug Administration) 승인을 획득한 물질로 인체에 무해한 것으로 알려져 있다.<sup>9,11,14</sup> 또한 국내 식품의약품안전처의 식품 첨가물 공전에 식품 착향료로 등재되어 사용되고 있으며 여러 연구에서 퇴행성 뇌질환 개선 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>15-19</sup> 이러한 항염증 효과와 더불어 본 연구의 저자들은 항균 효과로서 *H. pylori*의 활성 억제 및 제균력에 관한 연구를 선행 동물실험을 통하여 수행하여 유의한 결과를 얻은 바 있으며 이로써 베타카리오필렌의 *H. pylori* 제균 치료제로서의 가능성을 확인하였다. 본 연구에서는 베타카리오필렌이 소화기계 증상 개선 효과 및 *H. pylori* 감염 및 위 염증 억제 효과를 확인함으로써 위장관 질환의 치료제로서의 가능성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2018년 3월부터 2019년 6월까지 분당서울대학교병원에서 *H. pylori* 양성을 진단받은 만 20세 이상 85세 이하의 성인 남녀 중 상부위장관 내시경 검사가 필요한 환자에서 본 임상 시험 동의서에 서면 동의한 자를 대상으로 선정하였다. *H. pylori* 양성은 요소호기 검사(<sup>13</sup>C-urea breath test, UBTkit; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan), 신속요소효소 검사(rapid urease test [RUT], CLO test<sup>®</sup>, Delta West, Bentley, Australia), 병리 검사 중 하나라도 양성이면 양성으로 판정하였으며, 연구에 등록되기 전 증상이 있어 시행한 요소호기 검사, 신속요소효소 검사, 조직 병리 검사에서 *H. pylori* 양성으로 진단받았으나 치료받지 않고 있는 환자도 동의할 경우 연구 대상자에 포함하였다. 제외 대상은 1) 최근 2주 내에 항생제, 위산억제제, 프로톤펌프억제제, 진통소염제, 혈전제 등 제균에 영향을 미칠 수 있는 약제 복용력, 2) creatinine 정상 상한치의 2배 이상, 3) AST 또는 ALT 정상 상한치의 3배 이상, 4) 위궤양, 십이지장 궤양으로 치료 중이거나 치료가 필요한 경우, 5) 직계가족력, 가족성 선종성 용종증, 유전성 비용종증 대장암 등 위암의 고위험군, 6) 임신이나 수유 중이거나 임신 계획, 7) 기타 사유로 연구자가 부적합하다

고 판단한 경우 등이었다. 본 임상시험 계획은 분당서울대학교병원 임상시험 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. B-1801-444-006).

### 2. 연구 방법

본 연구는 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 시험(a randomized double-blinded, placebo-controlled study)으로 디자인되었다. 총 94명의 스크리닝 환자 중 66명이 연구에 등록되었고, 무작위 배정에 의하여 실험군과 대조군으로 33명씩 나뉘었다. 실험군에게는 1일 1회 식전에 베타카리오필렌 126 mg 캡슐을 복용하도록 하였고, 대조군은 옥수수기름 위약 캡슐을 1일 1회 식전에 복용하도록 하였다. 양 군 모두 총 8주간 복용하도록 하였다. 소화기계 증상 및 부작용 여부는 설문지를 통하여 확인하였다. 설문지 항목으로는 오심, 구토, 속쓰림(복장뼈 뒷편의 가슴우리나 상복부에서의 작열하는 느낌), 가슴쓰림(흉부 작열감, 오목가슴에서부터 뜨겁고 타는 듯한 감각이 생겨서 위로 향하여 목으로 뻗치는 증상), 소화불량, 역류, 복통, 기타가 있었으며, 각각의 항목을 visual analog scale score로 0점에서 10점까지 중 선택하게 하였다. 양 군 모두 약물 복용 전과 약물 복용 후인 8주 후에 각각 두 차례씩 동일한 설문지를 통하여 조사하였다.

*H. pylori* 검사는 요소호기 검사(UBT) 수치, 신속요소효소 검사(RUT), 조직 병리 검사(modified Giemsa test)를 사용하였다. 위 내시경 검사 시 각각 위전정부와 위체부의 대만 및 소만 점막에서 총 4개의 조직을 채취하였다. 조직 병리 검사는 updated Sydney score를 이용하여 결과를 분석하였다. 모든 검사는 약물 복용 전과 약물 복용 8주 후에 병원에 내원하여 시행하였다.

또한 양 군에서 모두 약물 복용 전과 복용 8주 후에 위점막의 사이토카인(tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$ , interleukin [IL]-1 $\beta$ , IL-6, IL-8)을 검사하였으며, 마찬가지로 정맥혈을 채취하여 혈청 사이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)도 비교 분석하였다. 혈청 검사는 위 내시경 검사, UBT, RUT, 조직 병리 검사를 시행하러 병원에 내원하는 날 같이 시행되었다.

### 3. 반응 평가

1차 유효성 평가 변수를 요소호기의 음성 전환, 호기요소 수치(정량)의 감소로 정하였으며, 2차 유효성 평가 변수를 점막의 육안적 염증 점수의 감소, 점막의 염증 수치(updated Sydney score) 감소, 혈청 사이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) 발현의 감소 및 장 증상의 개선으로 정하였다.

### 4. 통계분석

연속적인 변수들은 평균과 표준편차를 이용하여 분석하였

으며, 비연속적인 변수들은 각각의 수치와 백분율을 이용하여 제시하였다. 통계분석 프로그램은 IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며 모든 분석에서 유의성은 p-value 0.05 미만으로 정의하였다.

## 결 과

### 1. 실험군 및 대조군의 특성

연구 분석 대상은 베타카리오필렌군과 위약군에서 각각 33명이었으며, 29명의 베타카리오필렌군과 30명의 위약군에서 실험을 완료하였다. 양 군 모두 높은 복용 순응도를 보였으며, 복용 순응도는 98.1%였다. 양 군 모두 어떤 부작용도 보고되지 않았다. 연구를 종료한 59명의 임상 데이터를 분석하였을

때 연령, 성별, 체중, 기저 위장관 증상 및 혈액 검사 수치에서 혈장 ALP 수치 외에는 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 요소호기 검사 수치

양 군 모두 *H. pylori*가 제공된 환자는 없었다. 약물 복용 전 UBT 수치는 베타카리오필렌군과 위약군에서 통계적으로 의미가 없었으며( $21.0 \pm 13.9$  vs.  $21.1 \pm 16.9$ ,  $p=0.979$ ), 약물을 8주간 복용한 후의 UBT 수치도 양 군에서 통계적으로 유의하지 않았다( $16.0 \pm 8.7$  vs.  $18.4 \pm 14.1$ ,  $p=0.457$ ). 또한 베타카리오필렌군에서 요소호기 검사 수치를 성별, 연령으로 보정하여 양 군 간 비교하였을 때에도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.580$ ) (Fig. 1).

### 3. 위 조직 검사 결과

약물 투여 전후로 위 내시경 및 조직 검사를 완료하였으며, 환자수는 베타카리오필렌군 6명, 위약군 8명이었다. 양 군의 각 환자들의 조직 검사 결과를 updated Sydney score로 약물 투여 전후로 비교해 보았고, 어떠한 경향성도 관찰되지 않았으며 통계적으로 유의하지 않았다(data not shown).

### 4. 소화기계 증상

베타카리오필렌군에서 약물 복용 전후 오심(nausea)과 속쓰림(epigastric pain) 증상이 통계적으로 유의하게 호전되는 소견을 보였다( $p=0.025$  and  $p=0.018$ , respectively). 그 외의 증상에서는 통계적으로 유의한 소견을 보이지 않았으며, 위약군에서는 모든 증상에서 약물 복용 전후로 통계적으로 의미 있는 증상 개선은 보이지 않았다(Table 2).

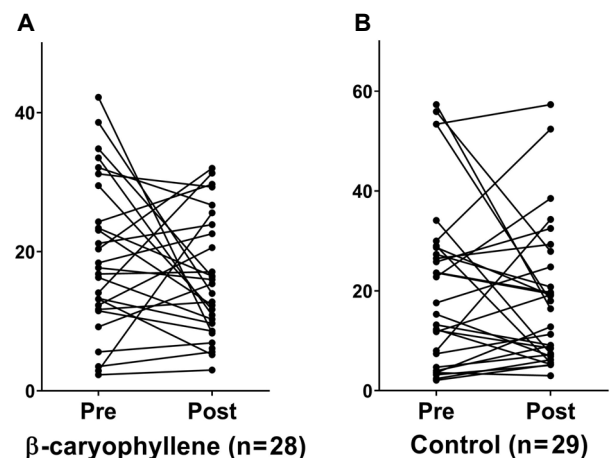
**Table 1.** Baseline Characteristics of the Study Participants (n=59)

	$\beta$ -caryophyllene (n=29)	Contol (n=30)	p-value <sup>a</sup>
Sex (male)	13 (44.8)	16 (49.2)	0.514
Age (years)	$55.0 \pm 11.7$	$55.9 \pm 14.0$	0.798
Height (cm)	$163.4 \pm 8.1$	$164.9 \pm 8.8$	0.495
Body weight (kg)	$63.1 \pm 13.5$	$64.4 \pm 10.3$	0.667
GI symptom scores			
Nausea	$0.6 \pm 1.3$	$0.8 \pm 2.1$	0.748
Epigastric pain	$1.2 \pm 1.8$	$1.0 \pm 2.0$	0.724
Heartburn	$0.5 \pm 1.8$	$0.7 \pm 1.9$	0.657
Acid regurgitation	$0.7 \pm 1.7$	$1.1 \pm 2.4$	0.445
Indigestion	$1.2 \pm 2.4$	$1.2 \pm 2.6$	0.991
Laboratory results			
Glucose (mg/dL)	$106.2 \pm 28.0$	$101.5 \pm 20.7$	0.468
BUN (mg/dL)	$14.0 \pm 4.7$	$15.1 \pm 4.0$	0.333
Creatinine (mg/dL)	$0.7 \pm 0.2$	$0.8 \pm 0.2$	0.374
Cholesterol (mg/dL)	$199.1 \pm 37.3$	$198.5 \pm 40.2$	0.947
Total protein (g/dL)	$7.1 \pm 0.3$	$7.3 \pm 0.5$	0.135
Albumin (g/dL)	$4.3 \pm 0.3$	$4.4 \pm 0.3$	0.287
Total bilirubin (mg/dL)	$0.8 \pm 0.5$	$0.6 \pm 0.2$	0.099
ALP (IU/L)	$63.4 \pm 14.9$	$74.1 \pm 20.0$	0.023
AST (IU/L)	$29.8 \pm 10.7$	$29.4 \pm 8.2$	0.854
ALT (IU/L)	$25.0 \pm 15.0$	$24.7 \pm 14.5$	0.952
GGT (IU/L)	$24.3 \pm 11.8$	$0.2 \pm 0.3$	0.821
hs-CRP (mg/dL)	$0.180 \pm 0.254$	$0.115 \pm 0.126$	0.212
ESR (mm/hr)	$11.2 \pm 7.7$	$11.4 \pm 8.7$	0.941

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or n (%).

GI, gastrointestinal; BUN, blood urea nitrogen; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltranspeptidase; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

<sup>a</sup>The p-values were calculated using a Student's t-test (continuous variables) or chi-square test (categorical variables).

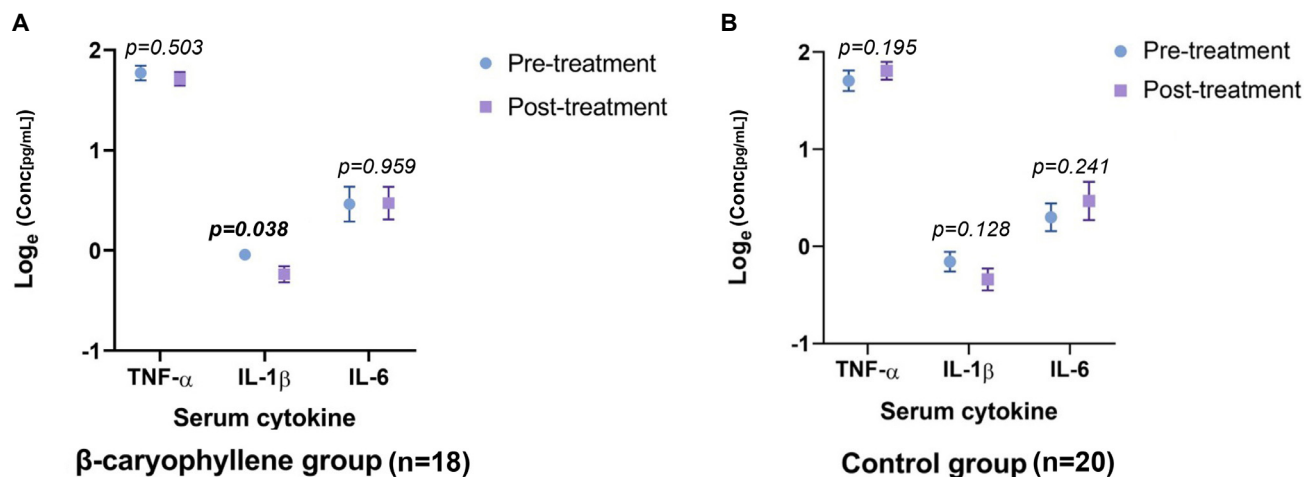


**Fig. 1.** (A, B) Pre and Post urea breath test changes in the  $\beta$ -caryophyllene and control groups.

**Table 2.** Gastrointestinal Symptom Score Changes in the  $\beta$ -caryophyllene and Control Groups

	Pre-treatment <sup>a</sup>	Post-treatment <sup>a</sup>	p-value <sup>b</sup>
<b>A. <math>\beta</math>-caryophyllene group (n=29)<sup>a</sup></b>			
Nausea	0.621 $\pm$ 1.265	0.069 $\pm$ 0.258	0.025 <sup>a</sup>
Epigastric pain	1.207 $\pm$ 1.820	0.241 $\pm$ 1.123	0.018 <sup>a</sup>
Heartburn	0.483 $\pm$ 1.825	0.207 $\pm$ 1.114	0.490
Acid regurgitation	0.655 $\pm$ 1.653	0.345 $\pm$ 1.344	0.436
Indigestion	1.172 $\pm$ 2.421	0.310 $\pm$ 0.761	0.073
<b>B. Control group (n=30)<sup>a</sup></b>			
Nausea	0.767 $\pm$ 2.096	0.067 $\pm$ 0.365	0.077
Epigastric pain	1.033 $\pm$ 1.938	0.667 $\pm$ 1.788	0.449
Heartburn	0.700 $\pm$ 1.915	0.500 $\pm$ 1.717	0.672
Acid regurgitation	1.067 $\pm$ 2.377	0.467 $\pm$ 1.943	0.289
Indigestion	1.167 $\pm$ 2.574	0.567 $\pm$ 1.995	0.317

<sup>a</sup>Indicates statistical significance; <sup>b</sup>The p-values were calculated using a paired t-test.



**Fig. 2.** Log<sub>10</sub>-transformed (serum cytokine) changes in  $\beta$ -caryophyllene (A) and control groups (B). The p-values were calculated using a paired t-test. Data are presented as mean $\pm$ standard error. Conc, concentration; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin.

## 5. 혈청 사이토카인

양 군에서 약물 복용 전과 후에 모두 혈액 채혈 후 사이토카인의 분석을 완료한 수는 베타카리오필렌군 18명, 위약군 20명으로 총 38명이었다. 사이토카인의 값(pg/mL)에 자연로그를 취하여 약물 복용 전후를 paired t-test로 비교해 보았다(Fig. 2). 베타카리오필렌군에서 IL-1 $\beta$  값이 유의하게 감소되어 측정되었으며(-0.042 $\pm$ 0.150 vs. -0.238 $\pm$ 0.345, p=0.038), TNF- $\alpha$ , IL-6에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 위약군에서는 세 항목 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

*H. pylori*는 한국에서 매우 흔한 균주로서 최근 제균 치료

는 다수의 항생제 내성 균주 증가로 제균 성공률이 낮아지고 있을 뿐 아니라 속쓰림, 설사, 오심 등의 위장관 증상의 부작용도 발생한다.<sup>7</sup> 베타카리오필렌은 항염증 작용을 하는 것으로 알려져 있으며<sup>8,9</sup> 그로 인하여 우울증,<sup>17</sup> 대뇌 허혈성 손상,<sup>18</sup> 알츠하이머병<sup>20</sup>과 간질<sup>21</sup> 등 퇴행성 뇌질환에도 효과가 있다는 연구들이 보고되고 있다. 또한 이러한 항염증 효과로 림프종과 신경모세포종에 효과가 있다는 연구 결과도 있었다.<sup>22</sup> 이러한 항염증 작용 및 항산화, 항균 작용을 하는 베타카리오필렌이 위점막에서의 *H. pylori* 감염과 염증의 억제에 효과가 있을지에 대하여 먼저 선행 연구로 동물실험을 시행하였다. 12주간 동물을 희생하여 면역조직화학염색을 실시하였으며 *H. pylori*의 특이적 항체를 이용하여 위점막 조직 내에 감염된 *H. pylori*균 검출 결과를 확인하는 방식으로 연구를 진

행하였다. 12주 경과 후 저농도 투여군에서 제균율이 90.4%, 고농도 투여군에서 제균율이 95.8%임을 확인하였다. 이에 실제 임상에서 베타카리오필렌의 소화기계 증상 개선 효과 및 *H. pylori* 감염 및 위 염증 억제 효과를 확인함으로써 위장관 질환의 치료제로서의 가능성을 평가하고자 하였다.

본 연구는 베타카리오필렌의 *H. pylori* 감염 및 위 염증 억제 효과를 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 시험(a randomized double-blinded, placebo-controlled study)으로 시행한 첫 번째 연구로서의 의의가 있다고 생각된다. 연구에 참여한 총 환자수가 적어서 정확한 결론을 내리기는 어려울 것으로 보이나 본 연구에서 베타카리오필렌 단독 투여로는 *H. pylori* 제균 치료 효과를 보이지는 않았다. 하지만 요소호기 수치가 감소하는 경향성을 보여 *H. pylori*의 활성도를 감소시킬 보조 치료제로서의 가능성은 남아있는 것으로 판단된다. 또한 본 연구에서는 오심(nausea), 속쓰림(epigastric pain)과 같은 위장관 증상의 일부가 의미 있게 호전되는 결과를 보였다. 그러나 오심, 속쓰림 증상의 호전 원인이 *H. pylori* 제균 효과로 인한 것으로 보기에는 근거가 부족할 것으로 생각된다. 그리고 8주라는 짧은 관찰 기간도 장기적인 효과를 증명하기에는 어려울 것으로 판단된다. 하지만 *H. pylori* 감염으로 인한 증상과 제균 치료 과정에서 항생제 복용으로 인한 오심, 속쓰림 등 위장관 증상이 발생할 수 있어, 이러한 결과들이 추후 베타카리오필렌의 위장관 보조 치료제로서의 가능성을 보인다 할 수 있겠다. 향후 추가적으로 잘 설계된 장기적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 베타카리오필렌 투여군에서 혈청의 IL-1 $\beta$  값이 의미 있게 감소하는 것으로 확인되어 항염증 작용이 있는 것을 확인할 수 있었다. *H. pylori* 감염은 IL-1 $\beta$  생성을 유도하고 IL-1 $\beta$ 는 위의 염증(*H. pylori* induced gastric inflammation)과 DNA 메틸화(methylation)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>23</sup> IL-1 $\beta$  값이 베타카리오필렌 투여군에서만 의미 있게 감소하는 것을 확인함으로써 베타카리오필렌의 *H. pylori* 감염 억제와 항염증 효과를 밝혀낸 것에 의의가 있을 것으로 보이며, 이를 근거로 위장관 보조 치료제로서의 가능성을 보인 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 연구에 참여한 환자수가 상대적으로 적어서 이 연구 결과만으로 결론을 도출하기가 어려운 점이 있다. 둘째로 실험 전후로 설문지는 모두 완료하였으나 내시경 검사와 혈청 사이토카인의 검사를 모두 완료하지 못하고 일부 환자에서만 투여 전후 모두 완료하여 확실한 인과관계를 설명하기가 어려울 것으로 보인다. 또한 본 연구는 정상인을 대상으로 진행된 것으로, 향후 소화불량 증 환자 및 비스테로이드성 항염증 약제(non-steroidal anti-inflammatory drugs)를 복용하는 고위험 환자에 대하여

베타카리오필렌의 위장관 보조 치료제로서의 가능성에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

**목적:** *H. pylori* infection은 한국에서 흔한 병으로 여러 위장관 증상을 일으키며, 최근 제균 성공률이 낮아지고 있다. 베타카리오필렌은 천연 화합물로 항염증 효과와 항균 효과가 있다고 최근에 보고되고 있다. 우리는 베타카리오필렌의 *H. pylori* 감염 억제 효능을 평가하고, 위장관 질환의 치료제로서의 가능성을 알아보하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2018년 3월부터 2019년 6월까지 *H. pylori* 양성을 진단받은 총 66명의 환자를 대상으로 무작위 배정, 양측 눈가림, 위약 대조군 연구로 연구되었으며, 총 8주간 시험약 또는 위약 투여 전후로 위 내시경(n=14) 혹은 요소호기 검사(UBT)를 통하여 조직 검사상 *H. pylori*의 침윤 및 updated Sydney score에 따른 점막의 염증 수치의 변화 그리고 제균 성공 여부를 확인하였다. 약 투여 전후로 혈청 사이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)의 변화도 살펴보았다.

**결과:** 양 군 모두 제균 성공된 대상자는 없었으며 UBT, updated Sydney score의 변화는 보이지 않았다. 그러나 베타카리오필렌군에서만 오심(nausea), 속쓰림(epigastric pain)이 통계적으로 의미 있게 호전되었으며(p=0.025 and p=0.018, respectively), 혈청 IL-1 $\beta$ 의 수치가 의미 있게 감소하였다(p=0.038).

**결론:** 베타카리오필렌 단독 투여는 오심, 속쓰림의 증상 호전을 보였으며, 향후 위장관 질환의 보조 치료제로서 고려될 수 있다.

**색인단어:** 헬리코박터 파일로리; 베타카리오필렌; 치료; 소화불량증

## REFERENCES

- McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2010;362:1597-1604.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1992;87:1716-1727.
- NIH consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-69.
- Graham JR. Helicobacter pylori: human pathogen or simply an opportunist? Lancet 1995;345:1095-1097.
- Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of Helicobacter pylori infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. Korean J Gastroenterol 2010; 55:368-375.

6. Lee JY, Kim N. Future trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:158-170.
7. Lee JY, Kim N, Kim MS, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci* 2014;59:1235-1243.
8. Cho JY, Chang HJ, Lee SK, Kim HJ, Hwang JK, Chun HS. Amelioration of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by oral administration of beta-caryophyllene, a sesquiterpene. *Life Sci* 2007;80:932-939.
9. Klauke AL, Racz I, Pradier B, et al. The cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:608-620.
10. Singh G, Marimuthu P, de Heluani CS, Catalan CA. Antioxidant and biocidal activities of *Carum nigrum* (seed) essential oil, oleoresin, and their selected components. *J Agric Food Chem* 2006;54:174-181.
11. Dahham SS, Tabana YM, Iqbal MA, et al. The anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of the sesquiterpene β-caryophyllene from the essential oil of *aquilaria crassna*. *Molecules* 2015;20:11808-11829.
12. Kubo I, Chaudhuri SK, Kubo Y, et al. Cytotoxic and antioxidative sesquiterpenoids from *Heterotheca inuloides*. *Planta Med* 1996;62:427-430.
13. Pichette A, Larouche PL, Lebrun M, Legault J. Composition and antibacterial activity of *Abies balsamea* essential oil. *Phytother Res* 2006;20:371-373.
14. Fantaye CA, Köpke D, Gershenzon J, Degenhardt J. Restoring (E)-β-caryophyllene production in a non-producing maize line compromises its resistance against the fungus *colletotrichum graminicola*. *J Chem Ecol* 2015;41:213-223.
15. Oh MS, Yang JY, Kim MG, Lee HS. Acaricidal activities of β-caryophyllene oxide and structural analogues derived from *Psidium cattleianum* oil against house dust mites. *Pest Manag Sci* 2014;70:757-762.
16. Ashitani T, Kusumoto N, Borg-Karlson AK, Fujita K, Takahashi K. Antitermite activity of beta-caryophyllene epoxide and episulfide. *Z Naturforsch C* 2013;68:302-306.
17. Bahi A, Al Mansouri S, Al Memari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Ojha S. β-caryophyllene, a CB<sub>2</sub> receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol Behav* 2014;135:119-124.
18. Chang HJ, Kim JM, Lee JC, Kim WK, Chun HS. Protective effect of β-caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene, against cerebral ischemic injury. *J Med Food* 2013;16:471-480.
19. Yamaguchi M, Levy RM. The combination of β-caryophyllene, baicalin and catechin synergistically suppresses the proliferation and promotes the death of RAW267.4 macrophages in vitro. *Int J Mol Med* 2016;38:1940-1946.
20. Cheng Y, Dong Z, Liu S. β-caryophyllene ameliorates the Alzheimer-like phenotype in APP/PS1 mice through CB<sub>2</sub> receptor activation and the PPARγ pathway. *Pharmacology* 2014; 94:1-12.
21. de Oliveira CC, de Oliveira CV, Grigoletto J, et al. Anticonvulsant activity of β-caryophyllene against pentylentetrazol-induced seizures. *Epilepsy Behav* 2016;56:26-31.
22. Sain S, Naoghare PK, Devi SS, et al. Beta caryophyllene and caryophyllene oxide, isolated from *Aegle marmelos*, as the potent anti-inflammatory agents against lymphoma and neuroblastoma cells. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2014; 13:45-55.
23. Huang FY, Chan AO, Lo RC, et al. Characterization of interleukin-1β in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and DNA methylation in interleukin-1 receptor type 1 knockout (IL-1R1(-/-)) mice. *Eur J Cancer* 2013;49:2760-2770.