

고려인삼학회 2005년 춘계 학술대회 특별세미나

국문초록 제목:

헬리코박터 필로리 양성 만성위염환자에서 제균약제 및 고려 홍삼정 (정관장) 투여에 따른 치료효과 이중 맹검, 위약비교 연구

영문초록제목: The efficacy of eradication therapy and Korea Red Ginseng administration on *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis double blind, placebo controlled study

여말희, 이정아, 김동규, 박희진, 정재용*, 김영배, 이기명, 이광재, 김진홍,
조성원, 함기백

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실 및
간 및 소화기질환 유전체연구센터, *메코스

1) 연구개발의 배경 및 목적

Warren 및 Marshall 박사에 의하여 헬리코박터 필로리의 배양분리 (isolation of *Helicobacter pylori*)가 1983년에 처음으로 이루어진 이후 위장학 분야에는 엄청난 변혁이 일어났는데 구체적으로, 이 균주가 동정되기 이전에는 각종 위질환의 주범으로는 위산 (gastric acid)이 매우 중요한 요인으로 간주되어 병이 발생하는 주요한 기전으로 위산과 같은 공격인자와 위탄산수 등과 같은 방어인자계의 균형유지가 파괴되었을 때 발생하므로 이 당시의 주요한 연구분야 및 임상적 관심은 보다 우수한 위산억제제(anti-secretory agent)의 개발 및 이에 대한 임상사용에 집중되어서 이 시기에는 "no acid, no ulcer" 가 위장 질환의 대 명제였었는데, 이후에 *H. pylori* 가 동정된 이후에는 이 균주에 의하여 각종 소화성 궤양은 물론 위축성 위암과 같은 전암성 병변은 물론 MALToma 또는 위선암의 직접적인 원인으로 규명되어 이제는 "No *H. pylori*, no ulcer"라는 명제가 위질환의 주요한 명제로 성립되는 정도이다.

그런데 이러한 *H. pylori*는 3제 또는 그 이상의 약물투여로 제균이 80% 정도에서 이루어지나 문제는 항생제 사용증가에 따른 내성균의 출현, *H. pylori* 제균을 하여도 위암의 발생을 현저히 줄이지 못하고 또한 제균후에도 위염증이 지속된다는 점, 어떤 환자에게서 제균을 해야만 하는가에 대한 guideline이 명확치 않다는 점 등의 이유에서 최근에는 약물에 의한 제균치료 이외에 식품이나 추출물, 백신 등의 개발에 관심이 증가되고 있으며 또 다른 분야에서는 장기간 투여할 수 있는 식품이나 probiotics 등을 이용한 치료에 비중이

증가되고 있다.

더불어 현재의 제균치료 성적을 향상시킬 수 있는 방법모색은 물론 *H. pylori* 감염에 따른 위질환의 중요한 병태생리가 광범위하고 지속적인 위염의 확대 및 증가에 의함이기 때문에 phytoceutical이나 probiotics과 같은 nutraceutical 등과 같은 장기간으로 안정적으로 사용될 수 있고 효과가 높은 supplementary treatment에 대한 필요성이 증대되고 있다. 이러한 배경하에 본 연구자 등은 7일간의 *H. pylori* 제균치료후에 고려홍삼투여에 따른 효과를 규명하기 위하여 10주간 제균치료후에 고려홍삼투여군과 제균치료만을 시행하고 대조 약물을 복용한 군간의 위염의 정도 및 변화, 제균치료 효능 및 구체적 기전규명을 목표로 다음과 같은 전향적 연구를 시행하여 이에 보고하는 바이다.

2) 연구개발내용 및 방법

본 연구는 만성적인 상부위장관 증상-속쓰림, 소화불량, 상복부 불쾌감 등-을 주소로 내원한 헬리코박터 필로리가 양성인 만성 위염환자들중 본 연구목적 및 방법을 인지한 후 동의서를 제출한 84예의 환자를 대상으로 헬리코박터 필로리 제균 약물 (PPI 포함한 3제 요법, 7일간)을 복용한 후 한군은 9주동안 하루 300mg capsule 홍산분을 1일 3회 1회 3캡슐식을 복용하고 나머지 42예에서는 placebo를 동일한 방법으로 복용시킨 후에 10주째에 위내시경검사를 시행하여 제균치료 및 약물치료후의 위염의 정도, 헬리코박터 필로리 제균정도 및 위점막손상정도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 본 연구에서 헬리코박터 필로리 감염은 약물 투여전 시행한 위 내시경검사시 CLO test, UBT test, 위병리검사 및 Giemsa 특수염색을 시행하여 이들 중 3개이상의 항목에서 양성반응을 보인 환자를 대상으로 하였고 제균약물 치료후 제균여부도 동일한 검사를 시행하여 판정하였다.

대상환자들은 약물투여 5주째에 병원을 방문하여 환자의 증상 및 부작용등에 대하여 상담을 하였으며 환자의 증상변화는 visual analog scale방법으로 환자의 증상변화에 대하여 객관화하려고 노력하였다. 10주후 시행한 위내시경 검사시에는 위조직을 위전정부 및 위체부에서 2조각을 수집하여collagenase 및 mechanical separation등의 방법으로 single cell로 분리한 후 DNA손상 정도를 측정하기 위하여 Comet assay (detection of single cell DNA damage)를, 위점막의 COX-2 및 8-OHdG 염색을 이용하여 재생능 및 손상정도를 *in situ*로 측정하였고, 병리조직의 TUNEL staining을 이용하여 Comet assay의 결과를 검증하였다. 본 약물투여 전후의 위 조직학적 변화는 Modified Sydney Classification 기준을 근거로 하여 위 neutrophil 침윤, mononuclear cell 침윤, lymphoid follicle, atrophy의 정도 및 intestinal metaplasia (장형화생)의 정도를 scoring하여 치료 후의 결과를 비교 석하였고 이를 위하여 대상환자는 약제 투여 전/후에 위내시경검사를 시행하였고 시행중 위전정부에서 2개, 위체부에서 1개의 위조직 검사를 시행하였다.

3) 연구개발 결과

본 연구개발의 결과를 요약하면 다음과 같다. 대상환자를 홍삼 투여군과 placebo 투여군으로 양분하여 모두 42예의 환자가 각각 모집되었고 이들 환자들은 병원 내원순으로 구분하여 무작위 배정하였고 시험군은 무작위로 약물을 투여하였는데 Per protocol (PP) 분석결과는 홍삼 투여군 36예, 대조약물 투여군 34예로 각 85.7% 및 81.0%로서 두군 간에 차이는 없었으며 평균나이도 각각 48세 및 40세로 두군 간에 차이는 없었다. 모집 환자군의 위염의 정도 및 증상에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 이들 환자군의 헬리코박터 필로리 제균약물 여후의 제균율은 두군 간에 유의한 차이를 보여 홍삼 투여군에서 91.7%, 대조약물 투여군에서 79.4%로 유의한 차이를 보였다. 이들 환자군의 증상호전에서도 홍삼 투여군에서 visual analogue scale 분석의 결과에서 유의한 증상호전을 보였다. 이들 환자군들의 병리학적 분석에서도 2단계 이상의 염증호전을 보였던 예가 홍삼 투여군에서는 36예중 27예 (75.0%)에서, 대조군 투여군에서는 15/34 (44.1%)였는데 여기에는 헬리코박터 필로리 제균에 실패한 예가 대조군에서 많았기 때문인데 이를 보정하여도 홍삼 투여군에서 13/32 (73.5%)로 대조군 투여보다도 유의하게 높았으며 동반하여 단핵구 침윤, 림프절 형성은 물론 위축 (atrophy)의 호전에서도 홍삼 투여군에서는 18예중 10예로 (55.6%) 대조군 투여군의 16예중 5예 (31.3%)보다도 유의하게 높은 호전을 관찰 할 수 있었다.

4) 연구개발의 전망

이상의 연구결과를 바탕으로 고려홍삼의 복용은 만성위염환자의 삶의 질 개선효과 및 임상증상 호전이 우수함은 물론 실질적으로 헬리코박터 필로리 균의 제균율을 상승시키고 제균율 상승과 함께 유의한 위염증 소견의 호전, 손상된 위점막의 우수한 재생능, 위축의 호전과 같은 실제 임상에서 사용되고 있는 치료약제 이상의 치료효능을 보여 phytoceuticals로서의 역할을 기대할 수 있는 아주 우수한 치료성적을 얻을 수 있었다. 그런데 이는 또한 이제까지의 다양한 연구를 기초로 하여 안전하게 장기간 투여가 가능하기 때문에 본 임상연구에서의 10주간 투여기간 이상으로 투여가 가능하기 때문에 현재의 임상적 연구이상의 치료성적을 얻을 수 있음이 가능하겠으며, 장기적으로는 본 고려홍삼의 투여는 현재의 임상에서의 dilemma중의 하나가 1) 과연 헬리코박터 필로리 균을 모두 박멸시켜야 하나? 2) 박멸시킨다면 그 시기는 언제인가? 3) 일시적인 항염증 약제의 투여에 의한 효과와 장기적인 염증조절효과의 차이 및 이점을 무엇인가? 4) 균 박멸의 단점도 인정되기 때문에 박멸이상의 균에 의한 영향을 줄일 수 있는 방법이 있겠는가? 5) 현재의 제균 성적을 더 향상시킬 수 있고 또한 항생제 내성을 극복하는 방법은 있겠는가? 6) 장기적으로 안정적으로 투여할 수 있는 약물대체효과가 입증된 치료방법이 있겠는가? 7) 여러

연구결과에 의하면 장기적으로 안정적이면서 효과적으로 헬리코박터 필로리 균에 의한 영향을 약화시킬 수 있는 방법이 있겠는가? 등을 들 수 있다.

이러한 임상에서 제시될 수 있는 문제점을 어느 정도 해결하여 줄 수 있는 방법중의 하나가 바로 대처요법에 해당하는 nutraceuticals 또는 phytoceuticals의 개발이라 하겠는데 그 이유로는 장기간 안정적으로 부작용없이 투여가 가능하면서 동시에 특정작용 이외에 부가적인 작용을 보이고 기전적으로 규명이 가능한 방법이기 때문인데 본 연구결과를 기반으로 고려하여 보면 바로 고려 홍삼분으로 장기간 투여가 바람직하며 이상에 열거한 현재 임상에서 희망하는 모든 효능을 기대이상으로 가질 수 있기 때문이라 하겠다.

그러나 본 연구결과는 실제 임상에서 사용되고 있는 여러 약물이상의 효능을 보였기 때문에 이를 재차 확인하는 대규모의 임상연구가 동반될 수 있다면 이는 현재의 nutraceutical 개념이상의 효능도 기대해 볼 수 있는 희망적인 치료방법이라 하겠으며 장기간의 투여결과에 따른 대규모 연구결과가 입증되면 헬리코박터 균 감염이 어린 시절 부터 높으며 이에 따른 40-50대의 위암발생이 매우 높고 동반하여 암에 의한 사망률이 매우 높은 한국에서는 더욱 더 의미가 있는 치료방법이 될 수 있겠다.

감사의 글 본 연구를 위하여 본 연구목적에 적극적으로 동의하여 주시고 참여하여 준 아주대학교병원을 방문한 만성위염환자에게 감사를 드리며 많은 수의 대상자에게서 상당한 호전을 보여 환자는 물론 연구자 모두에게 행복한 시간이었으며 아울러 본 연구를 위하여 적극적으로 도움을 주신 아주대학교 병원 소화기내과 내시경검사실 간호사, 간 및 소화기질환 유전체 연구센터 연구원, 병리학교실의 병리기사들에게 심심한 감사를 드립니다. 아울러 본 연구는 고려인삼학회의 연구비 및 보건복지부 보건의료진흥사업 (01-PJ10-PG6-01GN14-0007)의 연구센터 지원에 의하여 수립되었음.