

Helicobacter pylori 연관 만성 위염 환자에서 고려홍삼 치료의 효능에 대한 무작위 연구

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실 및 해부병리학교실¹, 분당제생병원 소화기센터²

김덕기 · 이정아 · 김영배¹ · 이기명 · 함기백²

=Abstract=

A randomized controlled trial assessing Korea red ginseng treatment of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis

Deog Ki Kim, M.D., Jeong A Lee, B.S., Young Bae Kim, M.D.¹
Kee Myung Lee, M.D. and Ki Baik Hahm, M.D.²

Department of Gastroenterology and Anatomic Pathology¹, Ajou University School of Medicine,
Suwon and Center for Gastroenterology, Bundang Jesaeng Hospital², Seongnam, Korea

Background : As Korea red ginseng has been reported to show a significant protective effect against *H. pylori*-induced cytotoxicity and DNA damage *in vitro*, we designed a study to assess the efficacy of red ginseng treatment in patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis.

Methods : A total of 84 patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis were recruited and randomly divided into two groups. During the trial, 34 patients out of 42 patients in the placebo control group and 36 patients out of 42 patients in the red ginseng group completed the protocol. The patients received a one week triple therapy for the eradication of *H. pylori* and then received either placebo capsules that were composed of flour for the placebo group or red ginseng capsules for the treatment group, which were administered for 10 weeks. An endoscopic examination of gastritis with a visual analogue scale, a test for detection of *H. pylori*, immunohistochemistry of 8-OHdG, the 8-OHdG immunohistochemical staining for assessing oxidative DNA damage and TUNEL staining for apoptosis were performed, respectively.

Results : *H. pylori* eradication rates were augmented in the red ginseng group as compared to the placebo group (91.7% in the red ginseng group and 79.4% in the placebo group), but there was no statistical significance ($p=0.147$). For an analysis of gastritis based on Updated Sydney System, the red ginseng group showed significant improvement in neutrophil infiltrations ($p=0.008$) and intestinal metaplasia ($p=0.005$). An attenuation of 8-OHdG immunohistostaining after treatment was seen more frequently in the red ginseng group ($p<0.001$). An attenuation of DNA damage and apoptosis was seen for the red ginseng group as compared to the placebo group ($p<0.001$).

Conclusions : Supplementary administration of red ginseng augmented eradication rates of *H. pylori*, attenuated gastric inflammation, and reduced oxidative DNA damage and apoptosis, suggesting the clinical usefulness of red ginseng. (Korean J Med 72:20-28, 2007)

Key Words : Red ginseng, *Helicobacter pylori*, Chronic gastritis

• Received : 2006. 2. 9.

• Accepted : 2006. 6. 16.

• Correspondence to : Ki-Baik Hahm, M.D., Center for Gastroenterology, Bundang Jesaeng Hospital, 255-2 Seohyeon-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-774, Korea
E-mail : hanhmkb@hotmail.com

* This study was granted from the Korea Ginseng Society

서론

비침습적인 그람 음성균인 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 만성 위염 및 소화성 궤양의 중요한 원인이며^{1, 2)} International Agency for Research on Cancer (IARC)에서는 *H. pylori*를 명확한 발암인자(group 1 carcinogen)로 분류하였다³⁾. 근간의 연구에서는 만성 염증이 *H. pylori* 연관 암형성 과정과 발생에 결정적인 역할을 하는데 이는 만성 염증이 암유발, 암세포의 성장과 생존에 적합한 전암 미세환경을 제공하기 때문에 *H. pylori* 연관 암을 예방하기 위해서는 위염의 원인이 되는 균을 제거하거나 염증을 약화시키는 방법이 필수적이다^{4, 5)}. 그렇지만 *H. pylori* 감염과 위암 발생과의 연관성에 대한 많은 연구에도 불구하고 *H. pylori* 제균 치료가 위암 예방을 할 수 있는지에 대해서는 아직까지 확실한 답이 없고⁶⁾ 오히려 최근 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료 만으로는 위암의 위험을 줄이지 못한다고 보고했다⁷⁾. 그러므로 위암 발생에서 원인적인 역할을 하는 *H. pylori* 제균 이외에 더 효과적으로 *H. pylori*와 연관된 위염의 진전을 막고, 위염의 정도를 감소시킬 수 있는 또 다른 치료의 필요성이 대두되었다.

인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 오갈피나무과(Araliaceae) 인삼속(*Panax*)에 속하는 다년생 초본류이며, 말리지 않은 인삼을 증숙하여 건조한 것이 홍삼으로 수천년간 경험적인 효능에 의해 건강식품과 생약제로 사용되고 있다⁸⁾. 현재까지 알려진 인삼의 효능은 항산화⁹⁾, 항균¹⁰⁾ 그리고 항염¹¹⁾ 효과인데, 구체적으로는 인삼에 존재하는 성분 중 진세노사이드(ginsenoside) Rb1은 지질다당질(lipopolysaccharide)로 유도된 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 발현을 억제하고¹²⁾, 산성 다당체(acidic polysaccharide)는 인간 위 상피세포에 대한 *H. pylori*의 부착(adhesion)을 방해하며¹³⁾, 인삼의 대표적인 폴리사테틸렌 성분 중 홍삼에 존재하는 특이한 성분인 panaxytriol은 실험적으로 *H. pylori*를 억제할 수 있고 이의 MIC (minimal inhibitory concentration)는 50 microgram/mL으로 알려져 있다¹⁰⁾. 본 저자들의 이전 연구결과 녹차나 홍삼의 *H. pylori* 감염에 대한 뚜렷한 분자 생물학적 보호효과가 있음을 알게 된 점과 홍삼이 수용체 신호전달차단으로 *H. pylori*에 대한 역할과 기전, 그리고 위 점막 손상에서의 효능을 실험적으로 보고하였다^{14, 15)}.

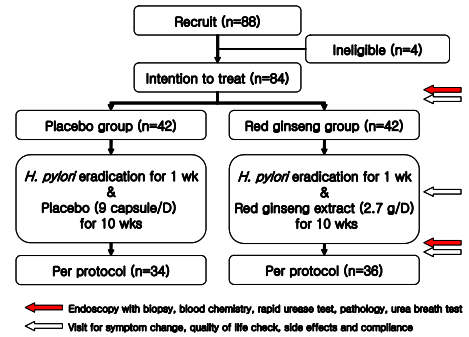


Figure 1. Patient recruitment and protocol for randomized controlled trial. Eighty eight patients gave informed consent for the current trial, but four were found to be ineligible. Eighty four patients were randomly divided into two groups, a placebo control and the red ginseng group. All patients were scheduled to have performed two times an endoscopic examination and blood chemistry tests. The patients received a one week triple therapy for the eradication of *H. pylori*; for the placebo control group patients received placebo capsules containing flour (nine capsules/day, 10 weeks) and for the red ginseng group, patients received red ginseng capsules (300 mg/capsule containing red ginseng extracts, 2.7 g/day, 10 weeks). The number of patients per protocol was 34 for the placebo control group (81.0%) and 36 for the red ginseng group (85.7%). The main causes of exclusion were denial to participate in follow-up endoscopy and withdrawal due to the side effects of the drug.

이러한 배경하에 저자들은 본 연구에서 *H. pylori* 연관 만성 위염 환자에서 *H. pylori* 제균 요법 후 10주간의 보충적인 홍삼 투여가 임상적으로 *H. pylori* 제균을 변화, Updated Sydney System으로 scoring한 위염 score 변화, 산화적 DNA 손상 그리고 세포 자멸사에 대해 어떤 효능을 나타내는지 알아보려 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

소화불량 또는 상복부 불편감으로 아주대학교 의과대학 부속병원에 내원하여 상부 위장관 내시경검사로 *H. pylori* 감염 연관 만성 위염이 확인된 환자에서 임상실험에 참여할 것을 문서로 동의하고, 동의서에 서명한 날짜를 기준으로 최소 1개월 이전에 약물 투약이 없는 환자 88명을 대상으로 하였다. 본 연구는 아주대학교 의료원 IRB의 승인(승인번호: 02-007)을 받았으며 동의서를

제출한 88명의 환자 중 4명이 *H. pylori* 감염의 불확실성 때문에 실험에서 제외되었다. 최종적으로 84명 환자가 대상이 되었고 이들을 무작위로 42명의 위약 대조군과 42명의 홍삼군으로 나누었으며, 위약 대조군 중 34명이, 홍삼군 중 36명이 전체 실험을 만족하였다(그림 1).

2. 방법

1) 치료군과 대조군의 약물 투여

위약 대조군에는 *H. pylori* 제균 3제 요법(pantoprazole 40 mg, bid + amoxicillin 1 g, bid + clarithromycin 500 mg, bid)을 1주간 투약 후 위약(9캡셀 (동일 캡셀의 밀가루 포함/일, 10주)을 투약했으며 홍삼치료군에는 동일한 *H. pylori* 제균 3제요법 후 홍삼캡셀 (홍삼추출물 300 mg/캡셀 (한국인삼공사 제공), 2.7 g/일, 10주)을 투약하였다.

2) 위염의 육안적인 평가 및 *H. pylori* 검출

모든 환자에게서 두 번의 상부 위장관 내시경검사를 시행하여 위염의 정도, 유형, 분포를 서술하였다. 치료 시작 전과 치료 후 즉 11주에 전정부의 대만과 소만부위에서 2점, 위체부의 대만과 소만에서 2점을 생검하여 생검조직 1점은 CLO (rapid urease test)를 위해, 나머지 3점은 H&E, Giemsa, immunohistochemical 염색을 위해 모두 사용하였다. 모든 환자에서 실험 시작 시와 종료 후 *H. pylori* 진단을 위하여 CLO 검사, 요소 호기 검사(UBT검사), Giemsa 염색으로 시행하였고, 이들 세 가지 *H. pylori* 진단 검사 모두에서 음성으로 판정되었을 때 균의 음전위라고 정의하였다.

3) 조직학적 평가 (Updated Sydney system)

위체부와 전정부의 생검조직으로 Updated Sydney system¹⁷⁾에 의거하여 조직학적 진단과 등급을 평가하였다. 급성 염증의 지표로서 호중구의 침윤 정도를 정상, 경증, 중등증, 중증으로 등급을 나누고 0, 1, 2, 3, 4, 5로 점수화하였고, 만성 염증의 지표로서는 단핵구의 침윤, 그리고 위축과 장상피화생 정도를 역시 같은 방법으로 등급화하여 평가하고 chi squared test로 통계처리 하였다.

4) 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)를 위한 면역조직화학법

위 점막에서 oxidative DNA 손상을 보기 위해 8-OHdG

항체를 이용한 면역조직화학법을 이용하였다. 각 위생검 조직을 5-m 두께 절편으로 만들어 8-OHdG 항체 (Chemicon)와 2차 항체인 biotinylated anti-mouse IgG으로 2시간 동안 반응시켰다. 발색을 위해서 avidin-biotin peroxidase method (ABC Elite kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA)을 이용하였고, chromogen으로 AEC (Zymogen, CA)을 사용하였다. 8-OHdG 면역염색 정도(intensity)의 점수화는 조직에서 위생의 염색 정도에 따라 0: 위생 염색 안됨, 1: 위생의 1/4 이하 염색($\times 100$ magnified field), 2: 1/4 ~ 2/4 염색, 3: 2/4 ~ 3/4 염색, 4: 3/4 이상 위생의 염색으로 나타내었다.

5) 세포자멸사(apoptosis)의 검출(TUNEL method)

Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) FragEL DNA fragmentation detection kit (Oncogene Research Products, Darmstadt, Germany)를 이용해 세포자멸사를 검사하였다. 파라핀에 고정된 조직에서 파라핀을 제거한 후 proteinase K (20 mg/mL in 1 $\times$ PBS)로 상온에서 20분간 분해한 후 세척하였다. 조직절편을 equilibration buffer에서 10분간 반응시킨 후, TdT 효소로 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 처리하였으며 methyl green으로 대조염색 하였다. TUNEL로 염색한 절편들을 저배율($\times 100$ magnified field)로 검색하여 TUNEL 양성 세포의 수를 평가하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특징

각군의 평균연령은 위약 대조군이 52.4 $\pm$ 0.5세, 홍삼군은 48.0 $\pm$ 0.5세이고 남녀비는 위약 대조군에서 14:20, 홍삼군에서 22:14이었다(표 1).

2. *H. pylori* 제균율의 변화

H. pylori 제균 3제 요법을 1주간 투약 후 10주간 위약 투약을 마친 위약 대조군 34명 중에서 제균율은 79.4%, 홍삼캡셀(홍삼추출물 300 mg/캡셀, 2.7 g/일, 10주) 투약을 마친 홍삼군 36명 중에서 제균율은 91.7%로 홍삼추가 투여군에서 헬리코박터 제균율의 상승이 관찰되었으나 통계적 유의성은 없었다 ($p < 0.147$, 그림 2)(그림 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study subjects.

	Placebo group (n=34)	Red ginseng group (n=36)
Mean age (years)	52.4±0.5	48.0±0.5
Male : Female	14:20	22:14
Endoscopic finding		
Hyperemia	34	36
Erosion	3	3
Atrophy	13	12
Compliance	81.0%	85.7%
	34 (PP)/42 (ITT)	36 (PP)/42 (ITT)

PP, per protocol; ITT, intention to treat

3. 위염의 조직학적 변화

실험 전 위약 대조군(n=34)과 홍삼군(n=36)의 내시경 소견 차이는 없었고(표 1), 만성 위염의 병리학적 score에서도 호중구 침윤의 평균값이 위약 대조군 대 홍삼군이 2.93±1.11 대 3.29±1.14, 단핵구 침윤의 평균값이 2.27±0.74 대 2.70±0.76, 장상피화생 평균값이 2.18 ± 1.99 대 1.56±0.86, 그리고 위축의 평균값이 2.20±0.77 대 2.30±1.03으로 차이가 없었다(표 2). 치료 11주 후 병리학적 score 분류상 2등급 이상으로 호중구 침윤이 호전된 경우는 위약 대조군에선 44.1%, 홍삼군에선 75.0%로 통계적으로 의미있는 소견을 보였다($p<0.008$). 또한 병리학적 score 분류에서 2등급 이상으로 단핵구 침윤이 호전된 경우는 위약 대조군에선 14.7%, 홍삼군에선 27.8%로 홍삼군에서 더 많이 호전되었으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.289$). 위축과 장상피화생 점수의 변화도 관찰되었는데 이들 변화는 2등급이 아닌 1등급 이상 장상피화생 호전된 경우는 위약 대조군에선 14.8%, 홍삼군에선 48.5%로 통계적으로 의미있는 소견을 보였으나

($p=0.005$), 한 등급 이상 위축이 호전된 경우는 위약 대조군에선 18.5%, 홍삼군에선 42.4%로 홍삼군에서 호전율이 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.049$) (그림 3).

4. 산화 DNA 손상과 DNA 변이에 대한 홍삼의 효과

H. pylori 연관 만성 위염 환자에서 위점막의 산화 DNA 손상을 보기 위해 시행한 8-OHdG 면역조직화학염색에서 헬리코박터에 감염된 경우 대부분 위샘 상피세포의 세포질과 핵 모두에 의미있게 염색되는 소견을 보였다. 현미경으로 관찰하여 측정한 평균 8-OHdG 양은 치료 전 두 군 간에는 차이가 없었다. 치료 후 위약 대조군에서의 8-OHdG는 통계적으로 의미있는 감소 소견을 보였고($p=0.043$), 홍삼군에서 8-OHdG의 감소는 위약 대조군보다 더욱 현저하였다($p<0.001$)(그림 4).

5. 세포자멸사에 대한 홍삼의 효과

표본 조직에서 TUNEL method로 본 세포자멸사는 치료 전 두 군간에 차이는 없었으며 치료 후 TUNEL 양성 세포의 감소는 위약 대조군에서도 통계적으로 의미있는 감소 소견을 보였고($p<0.0001$) 이는 헬리코박터균의 제거에 의한 것인데 이러한 변화는 홍삼군에서도 통계적으로 의미있는 TUNEL 양성 세포의 감소를 보였다($p<0.0001$). 치료 후 두 군에서의 TUNEL 양성 세포의 수를 비교하였을 때 같은 헬리코박터균이 박멸된 경우에서도 위약 대조군보다 홍삼군에서 더욱 현저하게 적었다($p<0.0001$)(그림 5).

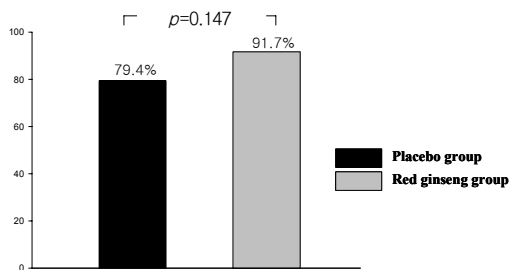


Figure 2. The *H. pylori* eradication rate according to the treatment groups.

고 찰

*H. pylori*는 감염된 환자에서 만성 위염이나 소화성

Table 2. Pathological grading of gastritis before treatment.

	Placebo group (n=34)	Red ginseng group (n=36)
Neutrophils	2.93±1.11	3.29±1.14
5	2	4
4	7	10
3	12	16
2	7	3
1	6	3
Mononuclear cells	2.27±0.74	2.70±0.76
4	1	3
3	12	21
2	14	7
1	7	5
Intestinal metaplasia	2.18±1.99	1.56±0.86
>3	7	9
2	7	9
1	3	3
0	17	15
Atrophy	2.20±0.77	2.30±1.03
>3	7	8
2	7	7
1	4	5
0	16	16

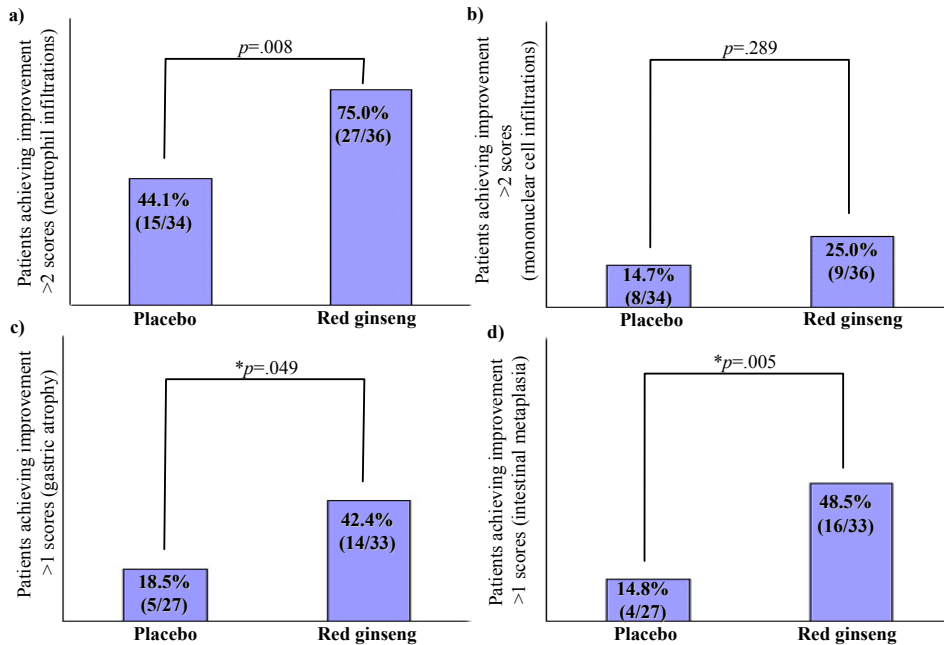


Figure 3. The improvement of the pathological grading of gastritis according to the treatment groups.

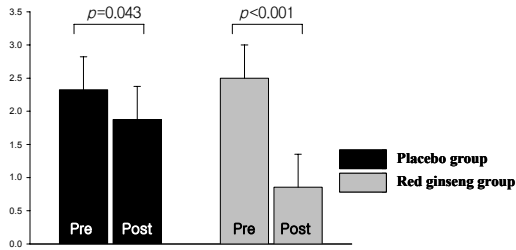


Figure 4. The change of 8-OHdG intensity according to the treatment groups.

제양의 중요한 원인인자이며 한번 감염되면 자연적으로 치유되는 경우는 드물고 대부분 거의 평생동안 감염이 지속되어 위점막 조직의 파괴를 일으킨다¹⁷⁾. *H. pylori* 감염과 위암 발생과의 연관성에 대한 연구로는 역학 조사를 통해 위암 발생률이 높은 나라에서 *H. pylori* 감염률이 높다는 사실¹⁸⁾, Uemura 등이 12년간의 cohort study에서 *H. pylori*가 위암을 유발한다는 보고¹⁹⁾ 그리고 조기 위암의 내시경적 제거 후 *H. pylori* 제균이 2차 위암 발생을 감소시킨다는 연구²⁰⁾ 등으로 *H. pylori* 감염이 위암 발생에서 원인적인 역할을 하기 때문에 위염 원인이 되는 이 균주를 박멸시키는 것이 필수적인 것이라고 생각하였으나 최근 연구⁷⁾에서는 *H. pylori* 제균 치료 만으로는 위암의 위험을 줄이지 못한다고 하여 위암 발생에서 원인적인 역할을 하는 *H. pylori* 제균 이외에 더 효과적으로 *H. pylori* 연관 위염의 진행을 막고 위염을 감소시킬 수 있는 새로운 치료방법이나 약제의 개발이 필요하게 되었다.

최근 *H. pylori* 감염에 제균과 위염 경감을 위해 보조요법으로 생균제(probiotics)²¹⁾, *H. pylori* 백신²²⁾, 장기복용할 수 있는 식물성 화합물(phytochemicals)에 대한 연구가 이루어지고 있는데 본 저자들은 이전의 전향적인 연구로 *H. pylori* 연관 소화궤양질환을 가진 57명의 환자들을 대상으로 proton pump inhibitor (PPI)와 amoxicillin 투여군과 PPI와 amoxicillin 그리고 항산화, 항염증 및 prostaglandin 유도기능이 있는 것으로 알려진 rebamipide 투여군 간의 제균율을 상호 비교하였는데 결과적으로 *H. pylori* 제균요법에 rebamipide를 추가하므로써 양적 및 질적으로 *H. pylori* 제균율을 증가시키고 *H. pylori*로 인한 산화스트레스와 사이토카인(IL-6, TNF-, IL-8, GRO-, RANTES)의 감소를 확인하

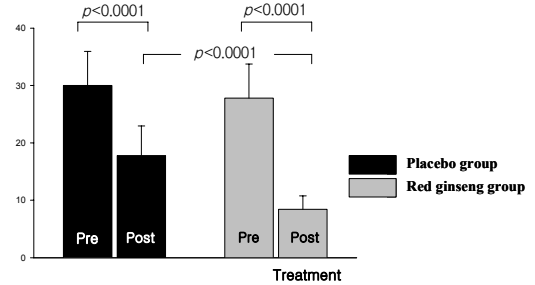


Figure 5. The change of TUNEL positive cells according to treatment groups.

였고²³⁾, 실험실적 연구로 *H. pylori*에 의한 위점막 손상에서 홍삼추출물이 수용체 신호전달차단으로 세포 사멸을 방해하고, NF- κ B의 DNA 결합을 감소시키는 위점막 보호의 효능을 보고하여¹⁵⁾ 본 연구에서는 *H. pylori* 연관 만성 위염 환자에서 *H. pylori* 제균요법 후 보충적인 홍삼투여의 효능을 임상적으로 알아보았다. 본 연구에서는 *H. pylori* 제균요법 후 보충적인 홍삼투여(2.7 g/day for 10 weeks)가 제균율에 미치는 영향을 본 결과 위약대조군 34명 중에서 제균율은 79.4%, 홍삼군 36명 중에서 제균율은 91.7%로 비록 통계적 유의상은 없었으나 ($p=0.147$) 제균요법 후 홍삼의 보충은 적어도 제균치료 실패율을 감소시키는 긍정적인 효과를 기대할 수 있는 것으로 보인다. 또한 홍삼이 직접적인 항균작용이 있을 수 있다는 보고에 근거하여 병행하여 추가로 시행한 실험에서 홍삼만을 8주간 단독으로 투약한 38명 중 4명에서 제균효능 (10.5%)이 있었으나 대조군에서는 관찰기간 중에 제균된 예가 없는 사실에서 고려홍삼이 균 자체를 박멸시키는 것인지, 균 증식만을 억제하는지 아니면 제균요법의 취약성을 보상하는 것인지에 대해서는 명확한 결과를 입증하기 위한 추가연구가 필요하리라 생각되지만 본 연구결과를 종합하면 제균치료를 상승이나 제균자체에 유익하다는 결론을 유추할 수 있겠다.

오랜 기간동안의 *H. pylori* 감염이 위점막의 위축, 장상피화생과 같은 조직학적 변화를 일으키는데 Ito 등²⁴⁾에 의하면 *H. pylori* 제균요법 후 위점막의 위축과 장상피화생이 오랜 기간 후 가역적으로 호전될 수 있음을 보고하였고 Correa 등²⁵⁾에 의하면 위점막의 위축, 장상피화생을 가진 위암 위험군에서 *H. pylori* 제균요법과 항산화제 투여가 위암발생의 위험을 감소시킬 수 있음을 보고하였는데 본 연구에서는 *H. pylori* 제균요법과 10주

간의 보충적인 홍삼 투여가 제균요법만 시행한 대조군에 비해 현저한 위염의 호전뿐만 아니라 장상피화생의 호전도 관찰되어 이는 장기적인 홍삼의 투여가 전구병변에서 예방적인 기능의 가능성을 짐작할 수 있게 한다.

1994년 WHO IARC에서는 *H. pylori*가 인간에서 group 1의 발암물질이며 위암 발생의 원인적인 역할을 하는 유기물로 결론지었다³⁾. *H. pylori* 감염은 위암 발생에 중요한 많은 요소 즉, 위액의 비타민 C의 양, 반응성 산화 대사물, 상피세포의 증식, MMR 단백질 그리고 ornithine decarboxylase 활성의 감소를 유발한다. 그 중 산소 유리기에 의한 DNA 손상이 잠재적으로 돌연변이와 발암유발 가능한 유전자 변이를 유발하는 매우 유해한 결과를 가진다²⁶⁾.

최근 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)이나 8-oxodeoxyguanosine (8-oxdG)가 손상 장기에서 산화 DNA 손상을 반영하는 민감한 표지자로 받아들여진다. 8-OHdG는 복제시와 G-T transversions 시 불일치를 유발할 수 있다^{27, 28)}. DNA 중합효소에 의해 8-OHdG 함유 DNA의 오독으로 RNA 중합효소로 RNA 합성 시 poly d (A-T), d (A-T) 주형에 UTP 대신 8-OHdG가 RNA로 일체화 된다. 그래서 8-OHdG는 adenine의 염기쌍을 형성한다. 그러므로 DNA에서 8-OHdG의 측정은 반응 산소 대사물로 인한 손상 측정에 매우 유용하다. 최근 연구에서 *H. pylori* 감염에 의한 DNA 산화 손상은 8-OHdG의 증가 및 핵 내로의 이동을 유도함을 관찰하였고²⁹⁾ 본 저자들은 *H. pylori* 제균 후 8-OHdG 양의 가역성을 이전 연구에서 보여주었다³⁰⁾. 이번 연구에서도 위 점막조직의 8-OHdG 면역조직화학염색에서 대부분 위샘 상피세포에서 세포질과 핵 모두에서 의미있는 염색을 보였고 성공적인 *H. pylori* 제균은 통계적으로 의미있는 8-OHdG 감소를 보이며($p=0.043$), 8-OHdG 감소는 위약 대조군보다 홍삼군에서 더욱 현저하였으므로 고려홍삼의 장기 복용은 *H. pylori* 감염된 위샘을 DNA 손상으로부터 구제할 수 있음을 나타낸다.

H. pylori 감염은 위상피의 세포자멸사를 유도하는데 이는 위상피 세포 소실의 직접 원인으로 위산분비 교란, 위선 감소 등으로 질환의 발생과 관련되고 암화를 촉진시키는 것으로 추론된다. *H. pylori*가 세포자멸사를 유발하는 기전에 대하여 아직 정확히 알려져 있지 않으나 최근 연구에서는 *H. pylori* vacA가 사립체로부터 cytochrome C를 방출하여 caspase-3를 활성화하고 PARP

의 단백질분해물로 cytochrome C-의존 세포자멸사를 매개하고³¹⁾ *H. pylori* 감염은 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 중 extracellular signal regulated kinases (ERK)를 활성화 시켜 세포자멸사를 유도하는데³²⁾ Park 등³³⁾의 연구에서는 인삼의 사포닌(saponin) 성분인 진세노이드 Rh2 (ginsenoside Rh2)가 간암세포에서 caspase-3를 활성화시켜 PARP의 단백질분해물로 cytochrome C-의존 세포자멸사함을 보고하였고, 본 저자들은 이전 연구¹⁵⁾에서 홍삼이 ERK의 활성화를 억제함을 보고한 바 있다. 이번 임상 연구에서도 10주간 홍삼을 투여한 군에서 통계적으로 의미있는 TUNEL 양성 세포의 감소를 보였는데 이는 *H. pylori* 제균요법만 시행한 군에 비해 더욱 의미있는 감소 소견을 보여($p<0.0001$) 홍삼이 임상적으로 *H. pylori*로 인한 위점막의 세포자멸사를 감소시킴을 알 수 있다.

결론적으로 *H. pylori* 연관 위염 환자에서 *H. pylori* 제균요법 후 10주간의 보충적인 홍삼 투여가 임상적으로 *H. pylori* 제균율을 향상시키고 *H. pylori* 감염이 유발한 산화 스트레스로부터 DNA 보호기능을 나타내고 세포자멸사를 억제함으로써 *H. pylori* 연관된 위암 전구병변에서의 예방적인 기능의 가능성을 짐작할 수 있으나 이를 확인하기 위해서는 추후 장기적인 대단위 임상시험이 필요하리라 생각한다.

요 약

목적 : *H. pylori*가 만성 위염과 위암 발생에 관련되어 있다는 많은 연구에도 불구하고 *H. pylori* 제균 치료만으로는 위암 발생의 위험을 줄이지 못함으로 인해 더 효과적으로 *H. pylori* 연관 위염의 진행을 막고 위염을 감소시킬 수 있는 치료가 요구된다. 홍삼의 *H. pylori* 감염에 대한 효과와 위점막 손상에서의 효능이 실험적으로 보고되어, 이번 연구의 목적은 *H. pylori* 연관 만성 위염 환자에서 *H. pylori* 제균 요법 후 보충적인 홍삼 투여가 임상적으로 미치는 효능을 알아보고자 하였다.

방법 : 상부 위장관 증상으로 상부 위장관 내시경검사 및 *H. pylori* 감염여부 검사로 *H. pylori* 연관 만성 위염이 확인된 환자 84명을 대상으로 42명씩 무작위로 위약 대조군과 홍삼군으로 나누어 1주간 *H. pylori* 제균 3제 요법 후 위약 대조군에서는 위약(9캡셀/일, 10주)을 홍삼군에서는 홍삼(홍삼추출물 300 mg/캡셀, 2.7 g/일, 10주)을 투약 후 두 군 간의 *H. pylori* 제균율의 변화, 위

염의 조직학적 변화를 비교하고 위 점막의 산화 DNA 손상을 보기 위해 8-OHdG 면역조직화학염색과 comet assay를 이용하여 평가하고 세포자멸사를 TUNEL method로 비교 평가하였다.

결과 : *H. pylori* 제균술은 홍삼 추가 투여군이 위약 군보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 위염의 조직학적 변화 중 호중구 침윤의 감소($p<0.008$)와 장상피화생의 호전도 홍삼군에서 통계적으로 의미있는 소견을 보였다($p=0.005$). 치료 전, 후의 8-OHdG 강도의 변화는 두 군에서 모두 통계적으로 의미있는 감소 소견을 보였으며, 치료 전후의 TUNEL 양성세포의 수는 두 군에서 모두 통계적으로 의미있는 감소 소견을 보였고 위약 대조군보다 홍삼군에서 더욱 현저하게 감소하였다($p<0.0001$).

결론 : *H. pylori* 연관 위염 환자에서 *H. pylori* 제균 요법 후 보충적인 홍삼 투여가 위암 발생에서 원인적인 역할을 하는 *H. pylori* 제균 이외에 더 효과적으로 *H. pylori* 연관 위염의 진행을 막고 위염을 감소시킬 수 있는 유용한 치료로 생각한다.

중심 단어 : 홍삼, *Helicobacter pylori*, 만성 위염

REFERENCES

- 1) Marshall BJ, Warren JR. *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet* 1:1311-1315, 1984
- 2) Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schutze K, Taufer M, Wurzer H. *Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med* 328:308-312, 1993
- 3) World Health Organization. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori: IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 61. p. 177, Lyon, IARC, 1994*
- 4) Davies GR, Rampton DS. *Helicobacter pylori, free radicals and gastroduodenal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol* 6:1-10, 1994
- 5) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentlich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med* 325:1127-1131, 1991
- 6) Correa P. *A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res* 48:3554-3560, 1988
- 7) Crespi M, Citarda F. *Helicobacter pylori and gastric*

- cancer: an overrated risk? Scand J Gastroenterol* 31:1041-1046, 1996
- 8) Liu CX, Xiao PG. *Recent advances on ginseng research in China. J Ethnopharmacol* 36:27-38, 1992
- 9) Shao ZH, Xie JT, Vanden Hoek TL, Mehendale S, Aung H, Li CQ, Qin Y, Schumacker PT, Becker LB, Yuan CS. *Antioxidant effects of American ginseng berry extract in cardiomyocytes exposed to acute oxidant stress. Biochim Biophys Acta* 1670:165-171, 2004
- 10) Bae EA, Han MJ, Baek NI, Kim DH. *In vitro anti-Helicobacter pylori activity of panaxytriol isolate from ginseng. Arch Pharm Res* 24:297-299, 2001
- 11) Park EK, Choo MK, Han MJ, Kim DH. *Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. Int Arch Allergy Immunol* 133:113-120, 2004
- 12) Smolinski AT, Pestka JJ. *Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb(1) (ginseng) and parthenolide (feverfew). Food Chem Toxicol* 41:1381-1390, 2003
- 13) Belogortseva NI, Yoon JY, Kim KH. *Inhibition of Helicobacter pylori hemagglutination by polysaccharide fractions from roots of Panax ginseng. Planta Med* 66:217-220, 2000
- 14) Lee KM, Yeo M, Choue JS, Jin JH, Park SJ, Cheong JY, Lee KJ, Kim JH, Hahm KB. *Protective mechanism of epigallocatechin-3-gallate against Helicobacter pylori-induced gastric epithelial cytotoxicity via the blockage of TLR-4 signaling. Helicobacter* 9:632-642, 2004
- 15) Park S, Yeo M, Jin JH, Lee KM, Jung JY, Choue R, Cho SW, Hahm KB. *Rescue of Helicobacter pylori-induced cytotoxicity by red ginseng. Dig Dis Sci* 50:1218-1227, 2005
- 16) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. *Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System: International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol* 20:1161-1181, 1996
- 17) Dixon MF. *Helicobacter pylori and peptic ulceration: histopathological aspects. J Gastroenterol Hepatol* 6:125-130, 1991
- 18) The EUROGAST Study Group. *An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet* 341:1359-1362, 1993
- 19) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N,

- Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345:784-789, 2001
- 20) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. *Effect of Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:639-642, 1997
- 21) Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 14:1625-1629, 2000
- 22) Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL, Porta N, Blanco JL, Bachmann D, Herranz M, Saldinger PF, Cortesys-Theulaz, Losonsky G, Nichols R, Simon J, Stolte M, Ackerman S, Monath TP, Blum AL. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* 116:804-812, 1999
- 23) Hahm KB, Lee KJ, Kim YS, Kim JH, Cho SW, Yim H, Joo HJ. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 43:192S-197S, 1998
- 24) Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, Sumii M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1449-1456, 2002
- 25) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 92:1881-1888, 2000
- 26) Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 54:1941S-1943S, 1994
- 27) Mauthe RJ, Cook VM, Coffing SL, Baird WM. Exposure of mammalian cell cultures to benzopyrene and light results in oxidative DNA damage as measured by 8-hydroxydeoxyguanosine formation. *Carcinogenesis* 16:133-137, 1995
- 28) Han X, Liehr JG. Microsome-mediated 8-hydroxydeoxyguanosine of guanine bases of DNA by steroid estrogens: correlation of DNA damage by free radicals with metabolic activation to quinones. *Carcinogenesis* 16:2571-2574, 1995
- 29) Baik S, Youn H, Chung M, Lee W, Cho M, Ko G, Park C, Kasai H, Rhee K. Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Cancer Res* 56:1279-1282, 1996
- 30) Hahm KB, Lee KJ, Kim JH, Cho SW, Yim H, Park SJ, Chung MH. Possibility of chemoprevention by the eradication of *Helicobacter pylori*: oxidative DNA damage and apoptosis in *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 92:1853-1857, 1997
- 31) Cover TL, Krishna US, Israel DA, Peek RM Jr. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res* 63:951-957, 2003
- 32) Mitsuno Y, Yoshida H, Maeda S, Ogura K, Hirata Y, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M. *Helicobacter pylori* induced transactivation of SRE and AP-1 through the ERK signaling pathway in gastric cancer cell. *Gut* 49:18-22, 2001
- 33) Park JA, Lee KY, Oh YJ, Kim KW, Lee SK. Activation of caspase-3 protease via a Bcl-2-insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh2-induced apoptosis. *Cancer Lett* 121:73-81, 1997