위염 환자에서 글립타이드®정(Sulglycotide)의 치료 효과를 평가하기 위한 이중 맹검, 무작위 배정, 비교약 대조, 다기관 임상 시험

Therapeutic Efficacy of Gliptide® (Sulglycotide) on Gastritis - A Double Blind, Randomized, Active Drug Comparative, Multi-Center, Phase IV Study

Kwi-Sook Choi¹, Hwoon-Yong Jung¹, Jong-Jae Park², Ki-Nam Shim³,
Ho June Song¹, Kee Don Choi¹, Jun-Won Chung¹, Kee Wook Jung¹,
Do Hoon Kim¹, Jae-Dong Lee², Yang-Hee Joo³, Ki Jun Song⁴

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Guro Hospital, Korea University College of Medicine², Department of Internal Medicine, Mocdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine³, Department of Biostatistics, Yonsei University College of Medicine⁴, Seoul, Korea

Background/Aims: Sulglycotide is a sulphoglycopeptide isolated from porcine duodenal mucosa. It has antiulcer and cytoprotective activity with anti *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) effect. This study was performed to assess the therapeutic efficacy and safety of gliptide® (sulglycotide) in comparison with another mucosal protective agent, selbex® (teprenone) for the treatment of gastritis. **Materials and Methods:** One hundred and twenty one patients with symptomatic erosive gastritis were randomized to receive sulglycotide (gliptide®) or teprenone (selbex®) for 4 weeks. Improvement and cure rates on endoscopic findings, improvement rates of symptoms, and eradication rates of *H. pylori* were compared. **Results:** Of the 121 intention-to-treat (ITT) population, 82 patients comprised the per protocol (PP) analysis. Endoscopic cure rates and improvement rates in the sulglycotide and teprenone group were 36.7% vs. 29.5% and 41.7% vs. 37.7% in ITT and 46.3% vs. 34.2% and 53.7% vs. 43.9% in PP population, respectively. Symptom improvement rates in the sulglycotide and teprenone group were 71.7% vs. 65.6% in ITT and 85.4% vs. 75.6% in PP. Eradication rates of *H. pylori* were not significantly different between the groups. Results of 95% CIs for the difference in endoscopic cure rate and improvement rate, symptom improvement rate, and eradication rate of *H. pylori* between the two groups met the criteria for the non-inferiority of sulglycotide to teprenone. No significant adverse events were encountered during the study period. **Conclusions:** Gliptide® (sulglycotide) is not inferior to selbex® (teprenone) in therapeutic efficacy and is a safe and useful therapeutic agent for the treatment of gastritis. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:185-192)

Key Words: Gliptide®; Sulglycotide; Gastritis

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과¹, 고려대학교 의과대학 구로병원 소화기내과², 이화여자대학교 의학전문대학원 목동병원 소화기내과³, 연세대학교 의과대학 의학통계학과⁴

최귀숙¹, 정훈용¹, 박종재², 심기남³, 송호준¹, 최기돈¹, 정준원¹, 정기욱¹, 김도훈¹, 이재동², 주양희³, 송기준⁴

접수일 : 2011년 9월 2일

승인일 : 2011년 10월 11일

연락처 : 정훈용

서울시 송파구 풍납2동 388-1

우편번호: 138-736

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Tel: 02-3010-3197

Fax: 02-476-0824

E-mail: hjung@amc.seoul.kr, hwoonymd@gmail.com

본 연구는 (주)삼일제약의 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

위 점막의 손상은 위산, 펩신, 담즙, 비스테로이드성 항염증제, 알코올, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 등의 내부 또는 외부 공격 인자의 증가와 점액, 중탄산, 점막 혈류, 조직 재생 능력, 알칼리성 시기, 프로스타글란딘 등 방어 인자의 감소로 인한 공격 인자와 방어 인자 사이의 불균형으로 발생한다.¹

프로스타글란딘의 세포 보호 개념이 도입된 후² 위염 치료 약제로 방어 인자를 촉진시키는 많은 약이 개발되었고, 그 중 하나로 sulglycotide를 들 수 있다. Sulglycotide는 돼지의 십이지장 점액에서 추출한 당펩타이드를 정제하고 황산화시켜 얻은 반합성 황산화 당펩타이드로 인체 위점액 구성물질인 점액소와 구조적으로 유사하여 체내에서 점막 구성물질로 작용한다.^{3,4} Sulglycotide는 위 점막 보호 작용 및 방어 인자 증강 작용으로 항 궤양 효과를 가지며 *H. pylori* 억제 작용도 가진다.⁵⁻⁸ 다양한 임상 시험에서 위 및 십이지장염 치료, 소화성 궤양의 치료 및 재발 방지, 비스테로이드성 항염증 약물에 의한 위장관계 질환의 치료와 예방에 효과적이었다.⁹⁻¹⁵

본 임상 연구는 급성 및 만성 미란성 위염으로 진단받은 환자를 대상으로 셀백스[®] 캡셀(teprenone)을 대조약으로 하여 이중 맹검, 무작위 배정, 다기관 임상 시험을 시행하여 글립타이드[®]정(sulglycotide)의 치료 효과의 비열등성 및 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 8월부터 2009년 1월까지 내시경 검사에서 점막 결손을 보이는 미란성 위점막 병변이 확인된 급성 또는 만성 위염 환자로서, 자각 증상을 가지고 있어 내과 치료를 필요로 하는 만 18세 이상 75세 이하의 환자를 대상으로 하였다. 소화성 궤양(반흔 제외) 환자나 미란을 동반한 역류성 식도염 환자, 소화기계 악성 종양 환자 또는 위절제술을 받은 병력이 있는 경우, 시험약(글립타이드[®]정) 또는 대조약(셀백스[®]캡셀)에 대한 알레르기 증상 기왕력이 있는 경우와 비정상적인 간기능 및 신기능을 가진 환자(혈청 AST, ALT 및 크레아티닌이 정상 최고치의 3배 초과), 혈전 환자(뇌혈전, 심근 경색, 혈전성 정맥염 등) 및 소비성 응고 장애 환자, 임신부 및 수유부는 시험에서 제외하였다. 또한 중대한 내과 또는 외과 장애가 있는 경우, 본 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우, 약물 복용 또는

해당 검사(내시경 검사)에 대한 순응도가 떨어질 것으로 예측되는 경우 등 본 연구 참여가 부적절하다고 연구자가 판단하는 경우도 시험에서 제외하였다.

2. 방법

본 시험은 서울아산병원, 고려대학교 구로병원, 이화여자대학교 목동병원 총 3개 기관에서 임상시험 심사위원회의 승인 하에 임상시험 관리기준에 따라 실시되었다. 시험 참여에 동의한, 피험자 선정 및 제외 기준에 적합한 위염 환자를 대상으로 이중 맹검, 무작위 배정을 통해 시험약 또는 비교약을 투여, 관찰하였다. 시험약 글립타이드[®]정(sulglycotide 200 mg)은 1일 3회 공복에 복용하였으며 비교약 셀백스[®]캡셀(teprenone 50 mg)은 1일 3회 식후 복용하였고, 임상 시험 참여 이전부터 복용 중이던 다른 약제는 모두 허용하였으나 H₂ 수용체 길항제, 프로톤 펌프 억제제, 무스카린 수용체 길항제 약물 및 기타 위염 치료 목적의 약물 등은 투여를 금하였다.

총 4주간 투약 전 후에 위내시경 검사, 자각 증상 평가 등을 통해 내시경 완치율, 내시경 유효율, 자각 증상 개선율 및 *H. pylori* 제균율을 구해 유효성을 평가하였다. 위내시경 검사에서 미란의 수가 0개일 때 1점, 1~2개 일 때 2점, 3~5개일 때 3점, 6개 이상일 때 4점으로 미란 수에 따라 점수를 부여하여 평가하였다. 내시경 완치율은 내시경 점수가 4, 3, 2점에서 1점으로 감소한 경우의 증례 수 비율로, 내시경 유효율은 점수가 4, 3, 2점에서 1점으로 감소한 경우와 4점에서 2점으로 감소한 경우의 증례 수 비율로 구하였다. 자각 증상은 심와부 통증, 오심/구토, 복부 팽만감, 식욕 부진, 속쓰림, 트림 등 6개 항목에 대해 평가하였다. 증상별 점수를 증상이 없는 경우 0점, 1주일에 1회 이하 1점, 1주일에 2회 이상 2점, 매일 증상이 나타나는 경우를 3점으로 하여 투약 전 점수의 총합에 비해 투약 4주 후 점수 총합의 감소율이 50% 이상인 증례의 경우 자각 증상이 개선되었다고 평가하였다. 투약 전 후에 요소호기검사를 시행하여 *H. pylori* 양성 피험자 중 제균 성공 증례 수 비율로 *H. pylori* 제균율을 구하였다. 또한 투약된 전체 집단에서 나타난 이상 반응 및 그 발현율과 활력 징후를 비교하여 안전성을 평가하였다.

3. 통계 분석

본 임상 연구는 시험약의 치료 효과가 비교약의 치료 효과보다 낮지 않음을 증명하기 위한 비열등성 시험으로 설계되었다. 연구에 필요한 피험자 수는 다음과 같은 공식으로 구하였다.

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{(P_1 - P_2 - \delta)^2}$$

시험약의 시험예수와 비교약의 시험예수의 비율 $\lambda=1$, 비열 등하다고 할 수 있는 두 치료군간의 치료 효과의 차이인 오차 허용 한계 $\delta=0.2$, 시험약과 비교약의 예상 치료율 $P_1=0.80$, $P_2=0.80$, 유의 수준 $\alpha=0.05$, 제 2종 오류 $\beta=0.20$ (검정력은 80%)으로 가정했을 때 임상 시험에 필요한 최소한의 피험자 수는 각 군당 50명이 필요한 것으로 나타났다. 20% 탈락율을 고려하면 군당 63명으로 본 시험에 필요한 피험자 수는 총 126명이었다.

유효성에 대한 분석은 PP (Per-Protocol)군과 ITT (Intention-To-Treatment)군에 대해 모두 실시하였고 안전성에 대한 분석은 투약 받은 전 예(ITT군)에 대해 실시하되 활력징후 검사와 같이 전후 비교가 필요한 자료에 대해서는 임상 시험 계획서대로 완료된 PP군에 대해 분석하였다. 원칙적으로 유효성에 대한 자료는 PP 분석법으로 안정성에 대한 자료는 ITT 분석법으로 분석하였다.

1) 인구 기초 자료에 대한 분석: 본 임상시험에 포함된 모든 피험자의 인구 통계 자료를 각 치료군 별로 평가하며 연속형 자료는 평균, 표준 편차, 최소 및 최대치 등을 구하고 범주형 자료의 경우는 절대 및 상대 빈도를 구하였다. 시험군과 대조군 간 인구 통계 자료와 기저치 자료를 비교 평가하였다. 연속형 변수는 군별, 시험 기관별로 t-test,

ANOVA에 의해 비교하였으며, 범주형 변수는 카이제곱 검정이나 필요시 stratification factor로 시험 기관별로 Mantel-Haenszel Method를 이용하여 비교하였다.

2) 효능 변수에 대한 분석: 본 연구에서 모든 효능 평가 지표는 범주형으로 군별 평가 지표에 대하여 95% 신뢰 구간을 구하여 제시하고 군 간 차이가 있는지 카이제곱 검정을 실시하였다. 한편, 시험군 지표가 대조군 대비 비열등한지 확인하기 위한 비열등성 검정을 실시하였다. 즉, 모든 평가 지표에 대하여 '(시험군 유효율-대조군 유효율)의 95% 신뢰구간의 하한치'가 -20% , -15% 및 -10% 이상인지에 대해 확인하였다.

3) 안전성 변수에 대한 분석: 발현된 모든 이상 반응은 각 군별로 자세한 설명과 함께 나열하였다. 각 치료 군별로 시험약과의 연관성이 있는 이상 반응과 연관성이 없는 이상 반응의 빈도를 기록하였으며, 이상 반응 발현 건수와 1회 이상의 이상 반응을 경험한 피험자의 비율에 대하여 95% 신뢰 구간을 구하고 치료 군간 비교하였다. 활력 징후 결과에 대해서는 군내 기저치와의 차이에 대하여 paired t-test를 실시하였으며, 군간에 대하여는 two sample t-test를 실시하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

본 임상 시험에 참여하기로 하고 시험약 또는 비교약의

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (ITT)

Characteristics		Gliptide® (n=60)	Selbex® (n=61)	Total (n=121)	P value
Sex	Male	18 (30.0%)	25 (41.0%)	43 (35.5%)	0.207 ^a
	Female	42 (70.0%)	36 (59.0%)	78 (64.5%)	
Age	Mean±SD	46.0±13.3	45.9±14.4	45.9±13.8	0.980 ^a
Disease	Acute gastritis	2 (3.9%)	7 (12.7%)	9 (8.4%)	0.163 ^a
	Chronic gastritis	50 (96.1%)	48 (87.3%)	98 (91.6%)	
Infection of <i>Helicobacter pylori</i>	Negative	40 (66.7%)	37 (60.7%)	77 (63.6%)	0.492 ^a
	Positive	20 (33.3%)	24 (39.3%)	44 (36.4%)	
Score of erosions	Grade 1	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0.845 ^a
	Grade 2	19 (32.2%)	17 (27.9%)	36 (30.0%)	
	Grade 3	15 (25.4%)	18 (29.5%)	33 (27.5%)	
	Grade 4	24 (40.7%)	26 (42.6%)	50 (41.7%)	
	Mean±SD	3.1±0.9	3.2±0.8	3.1±0.9	
Score of individual symptoms	Mean±SD	4.0±2.3	4.0±2.2	4.0±2.3	0.999 ^b
Previous medication	Existence	22 (36.7%)	21 (34.4%)	43 (35.5%)	0.098 ^a
	None	38 (63.3%)	40 (65.6%)	78 (64.5%)	
Combined medication	Existence	20 (33.3%)	20 (32.8%)	40 (33.1%)	0.192 ^a
	None	40 (66.7%)	41 (67.2%)	81 (66.9%)	

ITT, intention-to-treat; SD, standard deviation.

^achi-square test; ^bindependent t-test.

Fig. 1. Estimated cure rates of erosive gastritis in ITT and PP analysis among patients treated with Gliptide® and Selbex® for 4 weeks. There are no significant differences between both groups in ITT and PP analysis.

투약이 이뤄진 피험자는 121명(ITT 분석 대상자)였으며 이중 계획서대로 완료한 예는 82명(PP 분석 대상자)이었다. 121명의 ITT 분석 대상자 중 시험군은 60명 대조군은 61명이었다. 시험군에서의 탈락은 19명(복약 순응도 미달 10명, 추적 실패 4명, 동의 철회 2명, 투약 부적합 2명, 유효성 검사 누락 1명)이었고, 대조군에서의 탈락은 20명(복약 순응도 미달 8명, 동의 철회 3명, 방문일 미준수 3명, 투약 부적합 3명, 추적 실패 2명, 선정/제외기준 위반 1명)으로 PP 분석 대상자는 시험군 41명, 대조군 41명이었다. 각 투여군 간에 성별, 연령, *H. pylori* 감염 유무, 선행 약제 유무, 병용 약제 유무, 미란 정도 및 자각 증상 점수에서 양 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 유효성 평가

1) 내시경 완치율: 본 임상시험에 참여하여 투약 받은 모든 피험자 121명을 포함하는 ITT 분석과 82명에 대한 PP 분석을 실시한 결과, ITT 분석에서 시험군(글립타이드®정 투여군)의 내시경 완치율은 36.7% (22/60명), 대조군(셀백스®캡셀 투여군)은 29.5% (18/61명)으로 양 군간에 유의한 차이는 없었다($P=0.498$)(Fig. 1). PP 분석에서 시험군의 내시경 완치율은 46.3% (19/41명), 대조군은 34.2% (14/41명)로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.260$)(Fig. 1).

2) 내시경 유효율: ITT 분석에서 시험군(글립타이드®정 투여군)의 내시경 유효율은 41.7% (25/60명), 대조군(셀백스®캡셀 투여군)은 37.7% (23/61명)으로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($P=0.696$), PP 분석에서도 시험군의 내시경 유효율은 53.7% (22/41명), 대조군은 43.9% (18/41명)으로 양 군간에 유의한 차이는 없었다($P=0.327$)(Fig. 2).

3) 자각 증상 개선율: ITT 분석에서 시험군(글립타이드®

Fig. 2. Estimated improvement rates of erosive gastritis in ITT and PP analysis among patients treated with Gliptide® and Selbex® for 4 weeks. There are no significant differences between both groups in ITT and PP analysis.

정 투여군)의 자각증상 개선율은 71.7% (43/60명), 대조군(셀백스®캡셀 투여군)은 65.6% (40/61명)로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($P=0.137$), PP 분석에서도 시험군의 자각증상 개선율은 85.4% (35/41명), 대조군은 75.6% (31/41명)로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.411$)(Fig. 3).

4) *H. pylori* 제균율: ITT 분석에서 시험군(글립타이드®정 투여군)의 *H. pylori* 제균율은 5.0% (1/20명), 대조군(셀백스®캡셀 투여군)은 8.3% (2/24명)로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($P=0.676$), PP 분석에서도 시험군의 *H. pylori* 제균율은 7.1% (1/14명), 대조군은 5.9% (1/17명)로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.999$)(Fig. 4).

3. 비열등성 검정(Table 2)

1) 내시경 완치율: 내시경 완치율의 대조군에 대한 비열등성 검정에서, [(시험군(글립타이드®정 투여군)-대조군(셀백스®캡셀 투여군)]의 95% 신뢰구간 하한치는 ITT 분석에서 -9.56%였으며, PP 분석에서 -8.87%로 비열등성 경계인 -20% ($\delta=0.2$)를 초과하여 시험군의 내시경 완치율이 대조군에서 보여진 내시경 완치율 대비 비열등함을 확인하였다.

2) 내시경 유효율: 내시경 유효율에 대한 비열등성 검정에서, [시험군(글립타이드®정 투여군)-대조군(셀백스®캡셀 투여군)]의 95% 신뢰구간 하한치는 ITT 분석에서 -13.45%였으며, PP 분석에서 -11.76%로 비열등성 경계인 -20% ($\delta=0.2$)를 초과하여 시험군의 내시경 유효율이 대조군에서 보여진 유효율 대비 비열등함을 확인하였다.

3) 자각 증상 개선율: 자각 증상 개선율에 대한 비열등성 검정에서, [시험군(글립타이드®정 투여군)-대조군(셀백스®캡

Fig. 3. Estimated improvement rates of individual symptoms in ITT and PP analysis among patients treated with Glipride® and Selbex® for 4 weeks. There are no significant differences between both groups in ITT and PP analysis.

셀 투여군)의 95% 신뢰구간 하한치는 ITT 분석에서 -10.40%였으며, PP 분석에서 -7.26%로 비열등성 경계인 -20% ($\delta=0.2$)를 초과하여 시험군의 자각 증상 개선율이 대조군에서 보여진 유효율 대비 비열등함을 확인하였다.

4) *H. pylori* 제균율: *H. pylori* 제균율에 대한 비열등성 검정에서, [시험군(글립타이드®정 투여군)-대조군(셀벡스®캡셀 투여군)]의 95% 신뢰구간 하한치는 ITT 분석에서 -17.94%였으며, PP 분석에서 -16.26%로 비열등성 경계인 -20% ($\delta=0.2$)를 초과하여 시험군의 *H. pylori* 제균율이 대조군에서 보여진 유효율 대비 비열등함을 확인하였다.

4. 이상 반응

본 임상시험 기간 동안 이상 반응은 ITT 대상자 121명 가운데 15명에서 19건 발생하여 이상 반응 발현 증례율은 12.4%, 발현 빈도율은 15.7%였다. 이 중 중대한 이상 반응으로 보고된 증례는 없었으며 19건 가운데 가장 많은 이상 반응은 두통, 설사, 피부 발진으로 각각 3건씩 조사되었다. 그 외에 복부 팽만감 2건이 보고되었으며 변비, 소화불량, 속쓰림, 혈변, 구역, 부종, 홍통, 불면증 등의 이상 반응이 각각 1건씩 총 8건이 조사되었다(Table 3). 각 군의 비교에서 시험군(글립타이드®정 투여군) 중 10명의 환자에서 13건의 이상 반응이 발생 하였으며 대조군(셀벡스®캡셀 투여군) 중 5명의 환자에서 6건의 이상 반응이 나타나 양 군간에 이상 반응 발현 증례율에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.158$). 투약 후 방문 시 측정된 활력 징후에 대해서는 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Fig. 4. Estimated eradication rates of *Helicobacter pylori* in ITT and PP analysis among patients treated with Glipride® and Selbex® for 4 weeks. There are no significant differences between both groups in ITT and PP analysis.

고 찰

본 연구는 글립타이드®정의 급성 및 만성 위염에 대한 치료 효과를 보기 위해 대조약인 셀벡스®캡셀과 비교한 이중 맹검, 무작위 배정 임상 연구로 대조약에 비해 비열등한 치료 효과를 보여 주었다. 치료 효과를 보기 위한 유효성 평가방법으로 내시경 위염 소견, 자가 증상 개선, *H. pylori* 제균율을 비교해 보았다. 내시경 위염 소견 중 미란은 관찰자간 차이가 적고 정량화가 가능한 위염 소견으로 위염 정도를 객관적으로 평가하기 위해 미란이 관찰되는 위염 환자를 대상으로 미란 수에 따라 점수를 부여하여¹⁶ 점수의 호전 정도에 따라 내시경 완치율과 내시경 유효율을 나누어 비교하였다. 본 연구의 PP 분석 결과 글립타이드®정 투여군의 내시경 완치율과 유효율은 각각 46.3%, 53.7%로 셀벡스®캡셀 투여군의 34.2%, 43.9%와 비교해 유의한 차이가 없었고, 비열등성 검정에서도 시험약의 치료 효과가 비교약에 비해 낮지 않음을 확인할 수 있었다. 또한 자각 증상 개선율도 두 치료군 간에 유의한 차이가 없었다.

비교약으로 사용한 셀벡스®캡셀(teprenone)은 일본과 국내에서 위염 치료제로 널리 사용 중인 약물로 위점막에서 점액 분비를 촉진하고 열충격 단백질(heat shock protein)을 유도함으로써 점막 보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.^{17,18} Sulglycotide는 점액 보충 및 점액 분비 증가, 중탄산염 분비 증가,⁷ 펩신 활성 저해,⁵ 프로스타글란딘 E₂ 생성 증가,⁸ 점막 혈류량 증가¹⁹ 등 다양한 기전을 통해 점막을 보호하고 방어 인자를 증강시키는 효과가 있다. 또한 리소좀 안정화를 통한 세포 보호 효과,²⁰ 위점막 세포의 세포주기 조절을 통한 항염증 효과²¹도 가진다. 만성 위염의 주원인인 *H. pylori*에 대한 저해 효과도 보이는데, *H. pylori*의

Table 2. Analysis of Non-inferiority in ITT and PP Analysis

		Gliptide [®]	Selbex [®]	Gliptide [®] - Selbex [®]
ITT analysis	Cure rate of erosion (%)	36.7	29.5	7.16
	(95% CI)	(24.48, 48.86)	(18.06, 40.96)	(-9.56, 23.88)
	Improvement rate of erosion (%)	41.7	37.7	3.97
	(95% CI)	(29.20, 54.14)	(25.54, 49.86)	(-13.45, 21.39)
	Improvement rate of symptoms (%)	71.7	65.6	6.10
	(95% CI)	(60.27, 83.07)	(53.65, 77.49)	(-10.40, 22.60)
PP analysis	<i>H. pylori</i> eradication rate (%)	5.0	8.3	-3.33
	(95% CI)	(-4.55, 14.55)	(-2.73, 19.39)	(-17.94, 11.28)
	Cure rate of erosion (%)	46.3	34.2	12.19
	(95% CI)	(31.08, 61.60)	(19.63, 48.67)	(-8.87, 33.25)
	Improvement rate of erosion (%)	53.7	43.9	9.76
	(95% CI)	(38.40, 68.92)	(28.71, 59.09)	(-11.76, 31.29)
	Improvement rate of symptoms (%)	85.4	75.6	9.76
	(95% CI)	(74.55, 96.19)	(62.47, 88.76)	(-7.26, 26.78)
	<i>H. pylori</i> eradication rate (%)	7.1	5.9	1.26
	(95% CI)	(-6.35, 20.63)	(-5.30, 17.06)	(-16.26, 18.78)

ITT, intention-to-treat; CI, confidence interval; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; PP, per protocol.

Table 3. Incidence of Adverse Events (ITT)

		Gliptide [®] N (%)	Selbex [®] N (%)	Total N (%)
Gastrointestinal		6 (46.2)	4 (66.7)	10 (52.6)
	Constipation	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	Bloating	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (10.5)
	Diarrhea	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (15.8)
	Dyspepsia	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)
	Epigastric soreness	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	Melena	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)
	Nausea	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
CNS		3 (23.1)	0 (0.0)	3 (15.8)
	Headache	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (15.8)
Skin		2 (15.4)	1 (16.7)	3 (15.8)
	Rash	2 (15.4)	1 (16.7)	3 (15.8)
Neuropsychiatric		1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	Insomnia	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
Systemic		1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	Edema	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
Circulatory		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)
	Chest pain	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.3)
Total		13 (68.4)	6 (31.6)	19 (100.0)

ITT, intention-to-treat; CNS, central nervous system.

지질다당질과 대신 결합하여 *H. pylori*의 위점막 라미닌 부착을 억제하고,²² 세포사멸사와 관계된 NOS-2와 caspase-3의 발현을 감소시키며, 지질다당질에 의한 NF- κ B 신호전달체계의 활성화를 조절함으로써 지질다당질에 의한 염증 반응을 억제한다.²³ 또한 *H. pylori*에서 분비되는 단백 분해

효소, 지질 분해 효소, 요소 분해 효소들에 대한 저해 작용도 가진다.^{24,25}

국내에서 글립타이드[®]정의 시판이 허가된 후 스티렌[®]캡셀과 무코스타[®]정을 각각 대조약으로 하여 비교한 임상 연구를 시행하였을 때 내시경 소견에서 미란을 대상으로 내

시경 완치율과 유효율, 자각 증상 개선율의 비교에서 유의한 차이가 나타나지 않았고 비열등성 검정에서도 치료 효과가 시험약에 비해 낮지 않음을 확인하였다.^{26,27} 본 연구에서는 위 체부 *H. pylori* 밀도 감소 효과를 가짐이 보고된²⁸ 셀백스®캡셀을 대조약으로 기존 연구에서 비교하였던 내시경 완치율과 유효율, 자각 증상 개선율에 추가하여 *H. pylori* 양성인 시험자를 대상으로 *H. pylori* 제균율을 비교하여 보았다. PP 분석에서 글립타이드®정 투여군의 *H. pylori* 제균율은 7.1% (1/14명), 셀백스®캡셀 투여군의 *H. pylori* 제균율은 5.9% (1/17명)로 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 본 연구에서는 임상적으로 *H. pylori* 저해 효과를 증명할 수 없었으나 기존 연구들을 통해 *H. pylori* 저해 효과를 볼 때 일률적으로 *H. pylori* 제균을 위한 항생제 병합 요법을 추천할 수 없는 상황에서 위염 치료에 *H. pylori* 저해 효과를 가지는 위염 치료제가 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 또한 sulglycotide의 *H. pylori* 제균 치료를 위한 항생제의 최소억제농도를 강화시키는 시험관 실험 결과를 고려할 때,²⁹ 항생제와 병용할 때 *H. pylori* 제균에 도움을 줄 것으로 기대되나 이를 증명하기 위한 임상 연구가 필요하다.

본 연구는 치우침을 최대한 줄이기 위해 단일 맹검으로 시행된 이전 국내 연구^{26,27}와 달리 시험약과 비교약의 위약을 각각 제조하여 섞어주는 이중 눈가림법을 사용함으로써 시험자와 피험자에 대해 이중 맹검이 유지되도록 하였다. 본 연구에서 글립타이드®정 투여군에서 관찰된 이상 반응은 설사, 오심, 변비, 속쓰림 등의 위장관 증상과 두통, 피부 발진 등으로, 이전 임상 연구의 결과와 마찬가지로 임상적으로 중대한 이상 반응은 관찰되지 않았으며, 이상 반응 발현 증례율도 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결론적으로 본 임상 연구를 통해 급성 및 만성 위염 환자의 치료 효과에 있어서 글립타이드®정이 셀백스®캡셀에 비열등함을 확인할 수 있었고 임상적으로 유의한 이상 반응은 나타나지 않아 임상에서 유용할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Vakil N. Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:861-864.
2. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology 1979;77:433-443.
3. Bertellini G, Butti A, Piantanida B, et al. Studies on glycoproteins of animal origin and on their derivatives. I and II. Arzneimittelforschung 1971;21:244-247.
4. Chasseaud LF, Fry BJ, Saggars VH, Sword IP, Hathway DE. Studies on the possible absorption of a sulphated glycopeptide (GLPS) in relation to its mode of action. Biochem Pharmacol 1972;21:3121-3130.
5. Prino G, Lietti A, Allegra G. Antipeptic activity of a sulfate glycopeptide different behavior with purified human pepsin or human gastric juice. Am J Dig Dis 1972;17:863-867.
6. Niada R, Malandrino S, Nardi GF, et al. Cytoprotection by sulglycotide: prevention of gastric necrosis in rat. Pharmacol Res Commun 1981;13:695-704.
7. Guslandi M, Nannini D, Tittobello A. Effect of sulglycotide on gastric bicarbonate secretion in humans. Drugs Exp Clin Res 1985;11:683-685.
8. Calabrò A, Orsini B, Milani S, Psilogenis M, Surrenti C. Effects of sulglycotide on endogenous prostaglandin synthesis in human antral mucosa. Pharmacol Res 1992;26:403-407.
9. Porro GB, Dobrilla G, Verme G, Gallo M, Petrillo M, Valentini M. Comparison of sulglycotide with cimetidine in short-term treatment of duodenal ulcer: double-blind controlled trial. Br Med J 1979;2:17.
10. Marini G, Guidoni G, Schiaroli G, Camarri E, Magni E, Fornara CF. Endoscopic evaluation of sulglycotide on healing duodenal ulcer: a controlled double-blind trial with two dosage levels. Clin Trials J 1981;18:105-111.
11. Barbara L, Biasco G, Capurso L, et al. Effects of sucralfate and sulglycotide treatment on active gastritis and *Helicobacter pylori* colonization of the gastric mucosa in non-ulcer dyspepsia patients. Am J Gastroenterol 1990;85:1109-1113.
12. Psilogenis M, Nazzari M, Ferrari PA. A multicenter double-blind study of sulglycotide versus sucralfate in nonulcer dyspepsia. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990;28:369-374.
13. Ciacio A, Papi C, Capurso L. Sulglycotide combined with H2-antagonists in the prevention of duodenal ulcer recurrence. Multicenter study. Minerva Gastroenterol Dietol 1992;38:153-159.
14. Bianchi Porro G, Montrone F, Petrillo M, Caruso I, Ardizzone S. Sulglycotide in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal mucosal injury. A controlled double-blind, double-dummy, randomized endoscopic study versus placebo in rheumatic patients. Scand J Gastroenterol 1993;28:875-878.
15. De Conca V, Saccomanno S, Doderio M, Aste H. Effect of sulglycotide in the prevention of duodenal ulcer relapse. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:25-28.
16. Seol SY, Kim MH, Ryu JS, Choi MG, Shin DW, Ahn BO. DA-9601 for erosive gastritis: results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. World J Gastroenterol 2004;10:2379-2382.
17. Hirakawa T, Rokutan K, Nikawa T, Kishi K. Geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in cultured guinea pig gastric mucosal cells and rat gastric mucosa. Gastroenterology 1996;111:345-357.
18. Hassan S, Kinoshita Y, Okada A, Maekawa T, Fukui H, Chiba T. Geranylgeranylacetone, an anti-ulcer drug, stimulates hexosamine

- production in a rat gastric mucosal cell line through binding to a specific cytosolic protein. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:809-815.
19. Guslandi M, Sorghi M, Tittobello A. Enhancement of gastric mucosal blood flow with sulglycotide. Clin Ther 1994;16:141-144.
20. Porta R, Niada R, Pescador R, Mantovani M, Prino G. Gastroprotection and lysosomal membrane stabilization by sulglycotide. Arzneimittelforschung 1986;36:1079-1082.
21. Bazuro GE, Dezi A, Pallotta L, et al. Effects of sulglycotide on inflammation and epithelial cell turnover in active *Helicobacter pylori*⁺ chronic gastritis. A pilot study. Dig Dis Sci 1996;41:22-25.
22. Piotrowski J, Majka J, Murty VL, Czajkowski A, Slomiany A, Slomiany BL. Inhibition of gastric mucosal mucin receptor by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: effect of sulglycotide. Gen Pharmacol 1994;25:969-976.
23. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: down-regulation of nitric oxide synthase-2 and caspase-3 by sulglycotide. Biochem Biophys Res Commun 1999;261:15-20.
24. Piotrowski J, Czajkowski A, Yotsumoto F, Slomiany A, Slomiany BL. Sulglycotide effect on the proteolytic and lipolytic activities of *Helicobacter pylori* toward gastric mucus. Am J Gastroenterol 1994;89:232-236.
25. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Suppression of *Helicobacter pylori* urease activity by sucralfate and sulglycotide. Biochem Mol Biol Int 1997;42:155-161.
26. Kim JH, Yoon YH, Cho YS, et al. Therapeutic efficacy of gliptide[®] (sulglycotide) on gastritis-a single blind, randomized, active drug comparative, multi-center, phase IV study. Korean J Helicobacter Res Prac 2005;5:233-239.
27. Jeong JJ, Choi MG, Choi H, et al. Single blinded, randomized, active drug comparative, multi-center study to evaluate the therapeutic efficacy of gliptide[®] tab (sulglycotide 200 mg) in gastritis patients; phase IV study. Korean J Gastrointest Endosc 2007;35:125-132.
28. Miyake K, Tsukui T, Shinji Y, et al. Teprenone, but not H2-receptor blocker or sucralfate, suppresses corpus *Helicobacter pylori* colonization and gastritis in humans: teprenone inhibition of *H. pylori*-induced interleukin-8 in MKN28 gastric epithelial cell lines. *Helicobacter* 2004;9:130-137.
29. Piotrowski J, Murty VL, Slomiany A, Slomiany BL. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents: effect of sulglycotide. Biochem Mol Biol Int 1995;35:467-472.