Helicobacter pylori 감염과 음식을 통한 연관질환 완화 및 암예방적 접근

정미경¹, 김혜성¹, 박종민¹, 김은희¹, 한영민¹, 권성훈¹, 박건영², 함기백^{1,3}

차의과학대학교 암예방 연구센터¹, 부산대학교 식품영양학과², 차의과학대학교 분당차병원 소화기내과³

Helicobacter pylori Infection and Food Intervention for Preventing Associated Gastric Diseases Including Gastric Cancer

Mi Kyung Chung¹, Hye Sung Kim¹, Jong Min Park¹, Eun Hee Kim¹, Young Min Han¹, Sung Hun Kwon¹, Kun Young Park²,
Ki Baik Hahm^{1,3}

Cancer Prevention Research Center, CHA University¹, Seoul, Department of Food and Science and Nutrition, Pusan National University²,
Busan, Department of Gastroenterology, CHA Bundang Medical Center, CHA University³, Seongnam, Korea

Since the discovery of *Helicobacter pylori* infection as the major cause of gastroduodenal disorders including acute and chronic gastritis, gastroduodenal ulcer, chronic atrophic gastritis, and gastric malignancy almost three decades ago, the possibility of preventing these clinical diseases through eradication has been the focus of active research and debate, especially since eradication can prevent cancer. Eradication intervenes with the initiation and progression of mucosal atrophy, metaplasia, dysplasia and gastric cancer. Our group hypothesized that nutritional interventions can rejuvenate the atrophic mucosa and ameliorate *H. pylori*-associated gastric inflammation. In this review article, the experience and outcomes regarding nutritional applications to rejuvenate gastric atrophy will be introduced. Korean red ginseng, garlic extracts, cancer preventive Korea Kimchi, n-3 polyunsaturated fatty acids, special form of licorice, and probiotics will be reviewed. The detailed effects of dietary and bacterial eradication therapy on disease progression and lesion reversibility are discussed. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2014;14:225-232**)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastritis; Rejuvenation; Carcinogenesis; Prevention & control

서 론

Helicobacter pylori 감염이 급·만성 위염은 물론, 위 및 십이지장 궤양, 위 MALToma 및 위선암의 원인이라는 사실과 위 이외의 장기에 발생하는 철결핍성 빈혈, 특발성 혈소판 감소증, 동맥경화증, 만성 두통 등의 질환과 연관되어 있음은 이미 인정되고 있다.¹ 특히 재균치료를 통하여 소화성 궤양의 재발이나 합병증을 예방할 수 있고, 여러 가지 위장 외 연관질환의 치료까지도 가능하다는 사실과 함께 최근에는 기능성 위장장애에 의한 속 쓰림의 직접적인 원인일 수도 있다는 결과에 기초하여, *H. pylori* 감염은 다양한 위장질환은 물론 임상근거기반 의학

(evidence based medicine, EBM)의 한 축을 차지하는 중요한 감염균으로 인정되고 있다.²

이러한 긍정적인 연관에도 불구하고 아직까지 논란이 되고 있는 여러 가지 미충족 의료수요(unmet medical needs) 중에서 가장 큰 부분이 바로 “위암 발생과의 연관”이라 하겠다. 즉, 많은 세포주모델이나 동물모델을 이용한 다양한 연구에서 *H. pylori* 감염은 위암발생의 직접적인 또는 암발생 촉진인자로 작동한다는 분자생물학적 사실은 물론 Uemura 등⁴의 임상적 코호트 연구 결과 *H. pylori* 감염군에서 유의하게 위암발생이 연관되었고, Fukase 등⁵의 *H. pylori* 제균을 받은 환자군에서 위점막 절제술 후 유의하게 위암발생이 낮다는 임상연구를 통하여 증빙된 바가 있다. 즉, *H. pylori* 제균이 위암발생을 예방할 수 있는 한 방법이 될 수 있다는 근거 하에 2013년부터 일본에서는 *H. pylori*가 감염된 만성위염 환자에서 전국민 제균 치료를 권고하는 시행령을 실행 중에 있다.⁶ 그러나 이러한 배경에도 불구하고 여전히 과연 전세계인구의 50% 이상이 감염되어 있는 *H. pylori* 제균이 꼭 필요한지, 그리고 일부 제균에도 불구하고 일부에서만 효과가 있다는 보고에서부터 항생제 저항균

Received: July 24, 2014 Accepted: October 2, 2014

Corresponding author: Ki Baik Hahm

Department of Gastroenterology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5005, Fax: +82-31-780-5219, E-mail: hahmkb@cha.ac.kr

This research was supported by the Globalization of Korean Foods R&D program, funded by the Ministry of Food, Agriculture, Forestry and Fisheries, and 2012 grant from the Korean Society of Ginseng funded by Korea Ginseng Corporation, Republic of Korea.

Copyright © 2014 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 출현과 commensal로 인정하는 일부 학자들의 반대⁷도 여전히 있기 때문에 *H. pylori* 제균을 통한 위장질환의 치료지침은 매우 신중하게 접근을 해야 할 것으로 결론되어 있다.

최근 *H. pylori* 감염과 위암발생간에는 염증(inflammation)이라는 중요한 병인을 기반으로 한다는 결과와 일부의 만성 위축성 위염은 가역성이 있고, 재생이 가능하다는 결과를 바탕으로, 장기간 투여에도 부작용이 없는 여러 가지 식물 영양소, probiotics, 항산화제 등이 이러한 발암기전을 억제함은 물론 재생시키는 효능이 있다는 연구 결과가 보고되고 있다.⁸ 다양한 음식 영양소(food nutrient)를 이용하여 *H. pylori*에 의하여 야기되는 염증을 약화시키고, 환자 본인이 지니고 있는 재생능에 기반하여, 제균을 통하여 위축성 위염을 감소시키고 이러한 현상의 축적이 궁극적으로는 위암예방까지도 가능할 수 있다는

가정⁸ 하에 다음의 여러 가지 음식 영양소를 통한 질환예방에 대한 전임상 및 임상연구가 시도되고 있어 이 종설을 통하여 소개하려고 한다. 많은 연구 중에서 임상시험이 이미 시행된 고려홍삼 및 감초 등은 물론, 위암발생 억제 효능이 규명된 소재를 기반으로 암예방이 가능할 수 있는 암예방김치 개발까지도 본 종설(Fig. 1)에서 소개하려고 한다.

본 론

1. *H. pylori* 감염시 고려홍삼에 의한 제균율 상승 및 위암예방 효능

H. pylori 감염은 만성 위염, 위/십이지장 소화성 궤양의 중요한 원인이며,^{1,2} 국제암연구위원회(International Agency

Fig. 1. A non-microbial approach for *Helicobacter pylori*-associated gastritis as well as gastric cancer. Supplementation or treatment with long-term phytochemicals or other agents were proven to be very efficacious in the prevention of *H. pylori*-associated gastric carcinogenesis. These treatment strategies are supported by the clear mechanisms of anti-inflammation, anti-oxidation, and anti-mutagenesis associated with their use. HGF, hepatocyte growth factor; EGF, epidermal growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; CagA, cytotoxin-associated gene A; VacA, vacuolating cytotoxin A; COX-2, cyclooxygenase-2; LOX, lipoxygenase; IL-1β, interleukin-1 beta; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha.

Research on Cancer)에서는 *H. pylori* 감염을 명확한 발암인자(group 1 carcinogen)로 정의하고 있다.³ *H. pylori* 감염에 의한 만성 염증은 전암 미세환경(tumor microenvironment)을 제공하여 암 유발, 암세포 생존과 암 전이를 일으킬 수 있어 *H. pylori* 연관 암형성 과정에 만성 염증이 결정적인 역할을 한다. 따라서 *H. pylori* 감염과 연관된 암의 예방에는 *H. pylori*균을 제거하거나 위의 만성 염증을 약화시키는 방법이 필수적이다. 발암 기전 중 중요한 기전은 5-lipoxygenase (5-LOX)의 활성화에 의한 것인데 고려홍삼은 5-LOX 활성화도의 약화를 유도한다. 즉 장기적인 고려홍삼 투여는 *H. pylori*에 의한 위암 발생을 억제할 수 있을 것으로 기대된다.⁹ 또한 홍삼 추출물은 *H. pylori*에 의한 위점막 손상에서 수용체 신호전달차단으로 세포 사멸을 방해하고, NF- κ B의 DNA 결합을 감소시키는 위점막 보호의 효능이 있다. 현재까지 알려진 인삼의 효능에는 항산화, 항균 및 항염 효과가 있으며,¹⁰⁻¹³ 이러한 효능은 홍삼 성분 중 진세노사이드(ginsenoside) Rb1이 지질다당질(lipopolysaccharide)에 의해 유도된 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 발현을 억제하고,¹⁴ 산성 다당체(acidic polysaccharide)인 panaxytriol이 *H. pylori* 집락화 억제 및 위점막 부착을 방해하여 나타난다.^{12,15} 홍삼추출물은 *H. pylori* 감염에 의한 위 상피 세포에서 hydrogen sulfide (H₂S) 생성을 억제함으로써 유의한 위점막 손상을 예방하고, 구강악취 억제 기능도 나타내며, 또한 H₂S 생성 억제를 통하여 암화에 관련된 혈관생성도 억제해준다.^{16,17} 본 연구자들은 제균치료 약물 투여 후 10주간 고려홍삼을 추가함으로써 유의한 제균을 상승이라는 효능을 아울러 규명한 바가 있다. 결론적으로 *H. pylori* 제균 시 고려홍삼의 효능에 대한 연구는 고려홍삼을 추가 투여하는 것이 제균을 상승은 물론 질적인 면에서도 유리하므로 향후 *H. pylori* 치료시의 가이드라인으로 인정을 받기 위한 추가적인 대규모의 전향적인 연구가 필요하다 하겠다.

2. *H. pylori* 감염시 마늘추출물에 의한 항산화 및 항변이 효능

마늘은 우리나라 사람들이 널리 먹는 향신료로서, 특유의 향미특성으로 식품의 맛을 증진시키고, 또한 각종 생리활성 물질을 함유하고 있어 오랫동안 우리나라 식생활에 필수적인 조미료로서 각광을 받아오고 있다.¹⁸ 마늘에는 allicin, alliin, ajoene, diallyl trisulfide 등의 황 함유 생리활성 성분들이 풍부하는데, 이러한 황 함유 생리활성 물질들에 의해 항산화, 항염증, DNA 손상 억제, 돌연변이 억제, 항암효과, 항균효과, 항혈전, 혈당저하, 간 보호 효과 등 다양한 생리활성 보호 효과가 알려지면서 만성질환 예방의 기능성 소재로 가능성이 대두되고 있다.¹⁹ 최근 이러한 특성을 바탕으로 미국 시사주간지 타임지가 선정한 10대

장수식품 중의 하나로 선정이 되었고, 미국 National Cancer Institute가 선정한 대표적 암예방 물질로 알려져 있다. 특히 마늘로부터 분리된 황화합물인 S-allyl-L-cysteine (SAC) sulf-oxides (alliin), diallyl disulfide, diallyl sulfide 등의 지용성 황 화합물과 SAC, S-allyl mercaptocysteine 등의 수용성 황 화합물들이 항균, 항산화, 항염증 효능을 나타내는 것으로 많이 보고되고 있다. 최근 이러한 마늘 유래 황 화합물들의 *H. pylori*에 대한 직접적인 항균 효과와 *H. pylori* 감염에 의한 산화적 스트레스 및 염증 반응 억제 효과, 그리고 위 궤양의 치유(healing) 효과에 대한 기능성들이 다수 보고되고 있다.^{20,21} 마늘의 다양한 추출 방법에 의한 *H. pylori* 성장 억제 및 항균효과에 대한 연구에서, 에탄올과 아세톤을 이용한 추출물에서 가장 뛰어난 *H. pylori* 성장 억제 및 항균 효과를 나타내었고,²² 마늘의 단순 파쇄 점액 추출물에서도 뛰어난 *H. pylori* 성장 억제 효과를 나타내었으며,^{23,24} 마늘의 독특한 맛과 향을 내는 것으로 알려진 allicin과 methyl-allyl thiosulfinate의 *H. pylori*에 대한 직접적인 항균효과가 실험실적 연구로 보고되었다.²⁵ Mongolian gerbil을 이용한 *H. pylori*-induced gastritis 모델에서 마늘 추출물에 의한 위염 억제 효능이 보고되었으며,²⁶ Gail 연구 그룹^{27,28}에 의한 임상연구에 의하면 *H. pylori* 감염률이 67%가 넘는 Shandong 지방의 중재 시험에서 마늘에 의한 위암 억제 효능이 보고되었다. 또한 마늘과 omeprazole의 복합 처치가 *H. pylori* 감염 제균에 표준 4제 요법보다 효과가 있음이 보고되기도 하였다.²⁹ 최근 저자의 연구실에서 다양한 마늘의 황 유래 화합물 중 무독성의 안정한 수용성 물질로 뛰어난 항산화 능력을 가진 SAC의 다양한 위장관 질환에 대한 치료 및 보호 효능을 보고하였는데, *in vitro* 상에서 SAC의 뛰어난 항산화 능력을 바탕으로, 특히 *H. pylori* 감염과 고염 식이를 통한 위염 및 위암 발생 마우스 모델에서 *H. pylori* 감염에 대한 뛰어난 위염 억제 효능을 보고하였다. 24주 및 36주 동안 SAC을 투여한 군(그룹)에서 *H. pylori* 감염에 의한 염증 발생이 감소하였으며, cyclooxygenase (COX)-2를 비롯한 염증 인자인 TNF- α , interleukin (IL)-1 β 와 IL-6, 혈관신생인자인 vascular endothelial growth factor (VEGF)이 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었다. 또한 macrophage의 침윤 억제와 비정상적인 위세포 증식이 억제됨을 확인할 수 있었다. 또한 *in vitro* 실험에서 SAC의 *H. pylori* 성장억제 또한 확인할 수 있었다. 이상의 고찰로 마늘을 직접 음식으로 섭취하거나 마늘 추출물 또는 합성물질을 이용하는 것 모두 *H. pylori* 감염에 의한 위염은 물론 위암 예방도 가능한 우수한 소재가 될 수 있겠다.

3. *H. pylori* 감염에 대한 오메가-3 지방산의 유의 효능

오메가-3 지방산은 필수 불포화 지방산으로서 탄소사슬의

끝부분인 오메가 3번째 부위에 이중 결합이 시작되는 지방산으로 항암, 항산화, 항염증 작용으로 잘 알려져 있다.³⁰ 영양학적으로 중요한 오메가-3 지방산에는 α -linolenic acid, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid 등이 있으며, 일반적인 공급원은 생선 기름과 견과류와 같은 식물성 기름이며, 포유류는 오메가-3 지방산을 합성하지 못하기 때문에 외부로부터 꼭 섭취해야 하는 필수 지방산이다.³¹ 오메가-3 지방산에 대한 연구는 지금까지 주로 심혈관 질환에 대한 연구로 오메가-3 지방산이 관상동맥의 기능을 호전시키며, 죽상동맥경화 plaque의 경화를 감소시키고 염증성 cytokine 발현을 억제한다고 보고되었으며, 오메가-3 지방산의 이러한 작용 기전은 NF- κ B 활성 억제에 의한 것으로 보고되었다.³⁰⁻³² 이러한 효능을 기초로 오메가-3 지방산이 *H. pylori* 감염에 의한 소화기 질환에 대해서 항염증 효능을 보인다는 보고가 늘고 있고, 오메가-3 지방산은 세균의 세포막 유체성(membrane fluidity)을 감소시켜 lipid raft assembly와 그 기능에 영향을 끼친다고 알려져 있다.^{32,33} Lipid raft는 숙주 세포막의 콜레스테롤이 풍부한 microdomain으로 *H. pylori* 감염으로 인한 NF- κ B 활성화에 의존적인 염증 반응에 있어서 필수적인 부분이다.³⁴ 최근 Correia 등³⁵에 의해 보고된 논문에 의하면 DHA가 *in vivo*와 *in vitro*에서 *H. pylori* 성장을 농도의존적으로 감소시킴으로써 위점막 염증을 현저하게 감소시켰다. 이러한 결과는 DHA가 *H. pylori* 제균 치료에 보조 약제로서 사용될 수 있음을 시사한다. 그러나 반대로, Meier 등³⁶은 오메가-3 지방산을 함유한 제균 방법이 통상적인 제균 방법에 비해 통계적으로 유의하게 차이가 나지 않는다고 반대적인 보고도 있다. 따라서 본 연구진에서는 오메가-3 지방산의 *H. pylori* 감염에 의한 영향을 검증하였다. 오메가-3 지방산은 정상 위점막 세포에서 *H. pylori* 감염에 의한 산화적 스트레스 및 염증 반응으로 인한 COX-2, prostaglandin E₂ (PGE₂), cytokine의 발현을 감소시켰으며 장기간 동물 모델을 이용하여 오메가-3 지방산의 *H. pylori* 감염에 의한 항염증 및 항암 효능을 검증한 결과, 45주 후에 *H. pylori* 감염시킨 wild type C57BL/6 mouse보다 오메가-3 지방산이 처리된 군에서 위축성 위염을 동반한 위암 형성이 통계적으로 유의하게 감소됨을 확인하였다. 뿐만 아니라, *H. pylori* 감염에 의한 autophagy와 lipid raft disturbance이 오메가-3 지방산 처리군에 의하여 현저하게 감소됨을 밝힌 바 있다. 최근 Kuriki 등³⁷에 의하여 수행된 179명의 위암 환자와 357명의 대조군에서 DHA와 위암 발생에 대한 임상 연구를 살펴보면, DHA 처리군의 erythrocyte composition과 위암 발생 위험 사이에 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 그러나 오메가-3 지방산의 *H. pylori* 감염으로 인한 위질환에 대한 치료 및 예방 효능을 검증하기 위하여 추후 더 자세하고 규모가 큰 임상 연구와 기전 연

구가 필요하다 하겠다. 이상의 고찰결과 우수한 품질의 오메가 지방산의 장기간 복용이 *H. pylori* 감염에 의한 제반 위염, 위점막 손상 및 암화를 억제할 수 있다는 명확한 근거를 창출할 수 있다면 가장 이상적인 음식을 통한 암예방의 예가 될 수 있겠다.

4. *H. pylori* 감염 연관 위암을 예방할 수 있는 암예방김치 개발

우리나라와 일본은 위암 발생환경이 비슷하다고 하는데 일본에서는 위암 예방목적의 한 방법으로 만성 위염 환자에게서 *H. pylori*를 전부 제균하여 위암 발생을 줄이기 위한 노력을 올해부터 시작하였다고 한다.⁶ 하지만 우리나라에서는 이러한 목적에 이용할 수 있는 *H. pylori* 제균 방법과 이론적 근거가 아직은 확립되어 있지 않아, 이에 적절한 방법을 찾던 중, 한국인의 밥상에 빠지지 않고 등장하는 것으로 바로 김치를 들 수 있어 한국의 대표적인 발효음식이자 항산화 음식이며 수 천년간 섭취해온 안전한 식품이라는 장점을 가지고 비록 맵고 짭 음식이 위에 해가 될 것이라는 반대적인 견해가 있기는 하나 더욱 더 암예방에 충실한 음식으로 개발을 하기 위하여 개발된 김치를 만들 수 있다면 이는 이상적인 음식을 통한 암 예방의 예가 될 수 있을 것이라는 가정하에 다음과 같은 실험을 시작하였다. 여러 연구자들은 이미 김치에서 유래된 *Lactobacillus plantarum*이 *H. pylori* 감염에 의하여 유도되는 여러 가지 염증관련 cytokine을 효율적으로 줄일 수 있는 기전인 suppressor of cytokine signaling (SOCS) 분비를 촉진시킨다는 사실을 밝혀낸 바 있다.^{38,39} 이에 본 연구진은 식물 영양소를 다수 함유한 특수 암예방김치를 이용하여 *H. pylori* 감염에 대한 동물과 세포 모델에서의 연구를 시행하였다. 일반 생쥐에 *H. pylori*를 감염시킨 후 24주와 36주 후에 희생하였으며, 한 군에는 *H. pylori* 감염과 함께 암예방김치 추출물을 음수로써 섭취하도록 하였다. 그 결과, *H. pylori* 감염 군에서는 위의 염증, 점막 침식, 형성 이상, 위의 선종 등이 높은 점수로 발견된 반면 암예방김치 추출물을 함께 섭취한 군에서는 위와 같은 증상들이 유의적으로 감소됨을 확인할 수 있었다. 게다가 *H. pylori* 감염군에서는 염증 관련 효소인 COX-2 발현이 증가되어 있었고 COX-2의 발현을 조절하는 전사인자인 NF- κ B와 p-STAT3 또한 증가되어 있었지만, 암예방김치 추출물 섭취군에서는 COX-2, NF- κ B, p-STAT3 모두 발현이 감소되어 있는 것을 볼 수 있었으며, 또한 heme oxygenase-1과 같은 항산화효소들은 *H. pylori* 감염 군에 비해서 암예방김치를 섭취한 군에서 현저히 증가하는 것을 확인하였다. 이 외에 추가적으로 정상 위 점막세포와 위암 세포를 이용한 *in vitro* 세포 모델 실험에서도, *H. pylori* 감염에 의해 나타나는 염증관련 효소인 COX-2, iNOS, TNF- α 등도 *H.*

pylori 감염 후에 증가하였지만 암예방김치 추출물에 의하여 이러한 인자들이 감소되는 것을 확인할 수 있었고, 또한 암예방김치의 추출물이 위암 세포를 특이적으로 사멸(apoptosis)시키는 것을 확인하였다. 이러한 결과를 기반으로 이미 밝혀져 있는 항암 효과가 있다는 phytochemicals를 이용하여 개량된 암예방김치의 개발이 가능할 것으로 예상되며, 현재 진행 중인 이 연구의 *in vivo* 실험 이후에 진행된 임상 연구의 결과가 기대되는 바이다.

5. *H. pylori* 감염시 특별히 추출된 감초에 의한 효능

전통적으로 내려오는 몇 가지 알려진 약물들은 위장관 질병을 비롯하여 여러 가지 질병에서 병세를 호전시킨다고 하여 오래 전부터 활용되고 있는데 그 중 감초 추출물(licorice extracts)은 *Glycyrrhiza* species의 건조된 뿌리로부터 유래되었으며 고대부터 서양과 동양에서 약재로 사용했는데 이는 glycyrrhizin, licochalcone A (lico A), licorisoflavan A 등 여러 가지 생활성 물질을 포함한다.⁴⁰ 최근 연구자들은 이 감초와 그것이 가지고 있는 생활성 물질들이 해독, 항산화, 항염증, 항세균 그리고 항암작용에 효과가 있음을 이야기한다. 그러나 이러한 활성작용에도 불구하고, 감초 전체 추출물은 glycyrrhizin에 의해서 심각한 부작용이 나타나기 때문에 사용에 제한이 있었다. 따라서 본 연구진은 일반적인 감초 추출물과 다른 방법을 이용하여 glycyrrhizin의 함유는 낮게 한 반면 유익한 lico A의 함유는 높게 한 특수 감초 추출물(special licorice extracts, s-lico)을 이용하여 *H. pylori* 감염에 대항하는 효과에 관해 세포와 생쥐 모델에서의 연구를 시행하였다. *H. pylori*가 위에 감염이 되면 일반적으로 활성산소의 생성이 증가되는데, 이는 위의 염증과 암화 과정에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이에 본 연구진은 electron spin resonance의 측정을 통하여 s-lico의 활성산소 제거효과를 확인하였다. 그 결과 s-lico가 활성산소 제거능을 갖고 있음을 확인할 수 있었으며, 세포에서의 활성산소 제거능을 2',7'-dichlorofluorescein diacetate를 이용하여 확인하였을 때 *H. pylori* 감염 후에 s-lico 10 µg/mL의 농도에서 유의적으로 활성산소능이 감소하는 것을 확인함으로써, *H. pylori* 감염에 대항하여 항산화 작용을 통해 s-lico의 활성산소 제거효과를 확인하였다. 또한, *H. pylori* 감염에 의해 나타나는 염증 관련 인자인 COX-2, iNOS, TNF- α 등도 *H. pylori* 감염 후에 증가하였지만 s-lico에 의하여 이러한 인자들이 감소되는 것을 확인할 수 있었다. 한편, *H. pylori* 감염시에는 심화된 혈관생성 활성에 의하여 위의 종양화 또는 염증이 나타난다고 보고되어 있다. 본 연구진은 이러한 혈관생성에 관하여 s-lico의 효과를 확인하기 위해 암세포에서 혈관생성을 나타내는 인자인 VEGF를 확인한 결과 s-lico를 처리시 그 발현 정도가 현저하게

감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 s-lico가 *H. pylori* 감염에 의해 유도된 혈관생성을 유의적으로 감소시키는 후보물질로서 가치가 있음을 시사하였다. 위와 같은 세포실험에서의 내용이 동물실험에도 효과를 나타내는지를 확인하고자 생쥐를 이용한 실험을 진행하였다. 일반 생쥐에 *H. pylori*를 감염시킨 후 24주 후에 희생하였으며, 한 군에는 *H. pylori* 감염과 함께 s-lico를 식이로 섭취하도록 하였다. 그 결과, *H. pylori* 감염 군에서는 위의 염증, 점막 침식, 형성이상, 위의 선종 등이 높은 점수로 발견된 반면 s-lico를 함께 섭취한 군에서는 위와 같은 증상들이 유의적으로 감소되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 게다가 *H. pylori* 감염군에서는 혈관생성에 관련된 cytokine인 bFGF, ICAM1, TNF-related activation induced cytokine, tumor necrosis factor receptor superfamily, member 19 (TNFRSF19/TROY) 등이 현저하게 증가되어 있었지만 s-lico를 함께 섭취한 군에서는 그 발현이 감소되어 있음을 보였다. 이와 함께 염증과 관련된 인자인 COX-2의 발현이 *H. pylori* 감염군에서 증가되어 있었고 COX-2에 의한 생성물인 PGE₂ 또한 증가되어 있었지만 s-lico 섭취군에서는 COX-2와 PGE₂ 모두 발현이 감소되어 있는 것을 볼 수 있었으며 그 외의 염증관련 인자인 iNOS, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-6 등의 cytokine도 앞선 결과가 같은 양상을 보여주었다. 위와 같은 결과를 종합하면 s-lico가 위염과 함께 염증과 연관된 위의 암화 과정의 실험적 모델에서 항산화, 항염증, 항암 효과를 갖는 것을 의미하여, 특수 감초 추출물이 *H. pylori* 감염에 의한 위의 악화 영향을 감소시킬 수 있음을 시사한다.

6. *H. pylori* 감염시 probiotics 섭취의 이득

Probiotics는 잠재적으로 이익이 있는 박테리아 또는 효모를 포함한 식이 보충제로서 과민성대장증후군 및 염증성 대장염을 포함한 소화기 질환을 치료 및 완화하기 위하여 이미 널리 사용되고 있다.⁴¹⁻⁴⁴ 소화기 질환에 대한 probiotics의 사용은 주로 치료 목적의 항생제 사용을 감소시킬 수 있기 때문에 항생제의 부작용을 줄이기 위한 대안으로 사용된다.⁴⁵ *H. pylori* 감염 환자를 대상으로 수행된 여러 임상연구에서 제균 치료와 probiotics를 병행하여 처리한 군에서 *H. pylori* 제균율이 증가하였으며, 더불어 제균치료제 연관 약물합병증이 유의하게 감소되었음이 보고되었다.⁴⁶⁻⁴⁸ Probiotics 처리가 *H. pylori* 감염에 의한 염증 반응을 감소시킨다는 연구들 또한 많이 보고되고 있다.⁴⁹⁻⁵¹ *Lactobacillus*가 *H. pylori* 감염에 의한 cytokine 증가, SOCS 발현 및 JAK2, Smad7, NF- κ B signaling pathways와 같은 염증 반응을 감소시켰다. *H. pylori* 감염시 항생제와 probiotics를 함께 처리한 12건의 임상 연구와 probiotics만을 처리하여 그 효능을 살핀 16건의 임상 연구를 살펴보면, pro-

biotics 처리에 의하여 *H. pylori* 감염으로 인한 위염이 개선되었고, *H. pylori* 집락화가 감소되었다. 그러나, probiotics 단독 처리에 의하여 *H. pylori*의 완전한 제균은 이루어지지 않았다.^{45,52,53} 그럼에도 불구하고 probiotics의 처리는 *H. pylori* 제균을 위한 항생제 투여를 낮춤으로써 그에 의한 부작용을 감소시킬 수 있다는 장점이 있다. 최근 과학 기술의 발전으로 인한 high throughput analysis technology를 이용한 분석 결과를 보면, 다른 소화기 질환과 마찬가지로 *H. pylori* 감염에 의한 질병도 “microbiota”가 중요 발병 인자라는 사실이 밝혀졌다. 인체 내부 장기에는 많은 수의 미생물들이 여러 생화학 반응을 담당하면서 중요한 역할을 수행하고 있으며, 특히 인체의 위장관 트랙에 군집한 미생물들을 microbiota라고 명명하며, 대략 4×10^4 bacterial species가 존재한다.⁵⁴ 인체의 위장에 존재하면서 *H. pylori* 집락화에 영향을 주는 microbiota는 주로 phyla Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes 그리고 Fusobacteria에 속한다. *Lactobacillus* species는 산성에 저항성을 가지고 있으며, 정상 인체의 위에 0에서 10^3 mL⁻¹ 까지 그 농도가 다양하게 존재한다. 인체 내의 microbiome은 인류와 함께 진화해 왔으며, 인체 내의 생리 활성의 일부분으로서 인체 내의 homeostasis에 기여해왔다. 비록 metabolome-metabolome interactions 등 대사 관련 반응에 따른 미생물과 숙주의 관계가 아직 완전히 밝혀지지는 않았지만, microbiota의 변화가 *H. pylori* 감염을 포함한 인체의 질병에 있어서 중요한 역할을 한다는 것은 틀림없는 사실이다. 결론적으로 *H. pylori* 감염 소화기 질환 발생시 probiotics의 투여는 *H. pylori* 제균을 상승이나 *H. pylori* 항생제 부작용 감소 및 *H. pylori* 감염으로 인한 염증 반응에 대한 항염증 효과와 같은 여러 장점들을 도출할 수 있으며, 추후 probiotics에 대한 더 자세하고 규모가 큰 임상 연구와 기전 연구가 요구된다.

결론

EBM 즉, 임상근거기반 의학은 바로 경험을 기반으로 하는 전통 한의학이나 개별 소재의 영양학적 또는 약리학적 접근만을 시도하는 효능과는 큰 차이가 있다. 즉, 임상시험을 통한 엄밀한 이중 맹검 등을 통한 검증이 있어야 이를 기반으로 신의료 기술이 가능하다.⁵⁵ 이러한 배경으로 현재는 주로 실험실적 결과, 중개의학적 접근, 그리고 일부의 임상시험은 단일기관 정도의 결과이기 때문에 향후 다기관적 장기적 관찰을 통한 검증이 있어야 *H. pylori* 감염 조절을 통한 연관질환 예방의 목적으로 음식 영양소적 접근이 가능하다 하겠다. 그러나 위에서 언급한 내용을 면밀히 분석하면 분명히 *H. pylori*를 꼭 제균시켜야 하는 임상적 길라잡이 도출과 제균 이외에도 장기간 음식 영양

소를 통한 접근이 *H. pylori* 감염에 관련한 unmet medical need를 풀 수 있는 방법일 수도 있겠다(Fig. 1). 특히 본 연구자들이 최근 개발 중에 있는 암예방김치의 경우, 위암의 발생이 지속적이면서 사망률 또한 인구 10만 명당 개략 20명(한국의 경우), 개략 50명(일본의 경우)이 되는 국가에서는 분명히 혁신적인 접근이 있어야만 위암에 의한 사망률을 감소시킬 수 있다고 할 때 일본에서 2013년부터 시행하는 전국민 제균 치료에 반하여 음식 영양소를 통한 접근 역시도 충분히 실행하여 볼 만한 가치가 큰 접근이라고 생각된다. 특히 고려홍삼의 경우에는 한국민들에게 근 100년 이상의 비특이적 임상시험을 한 것과 같은 안정성이 보장된 식물 영양소이므로 이제는 잘 구성된 임상시험 계획에 따라 이들 음식 영양소에 의한 *H. pylori* 감염에 대하여 분명한 EBM적 접근이 필요하다 하겠다.

REFERENCES

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
2. Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308-312.
3. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
4. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
5. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
6. Lee SY. Current progress toward eradicating *Helicobacter pylori* in East Asian countries: differences in the 2013 revised guidelines between China, Japan, and South Korea. *World J Gastroenterol* 2014;20:1493-1502.
7. Sachs G, Scott DR. *Helicobacter pylori*: eradication or preservation. *F1000 Med Rep* 2012;4:7.
8. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013;23:492-501.
9. Park S, Yeo M, Jin JH, et al. Inhibitory activities and attenuated expressions of 5-LOX with red ginseng in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2007;52:973-982.
10. Liu CX, Xiao PG. Recent advances on ginseng research in China. *J Ethnopharmacol* 1992;36:27-38.

11. Shao ZH, Xie JT, Vanden Hoek TL, et al. Antioxidant effects of American ginseng berry extract in cardiomyocytes exposed to acute oxidant stress. *Biochim Biophys Acta* 2004;1670:165-171.
12. Bae EA, Han MJ, Baek NI, Kim DH. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of panaxytriol isolated from ginseng. *Arch Pharm Res* 2001;24:297-299.
13. Park EK, Choo MK, Han MJ, Kim DH. Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:113-120.
14. Smolinski A, 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* 2003;41:1381-1390.
15. Belogortseva NI, Yoon JY, Kim KH. Inhibition of *Helicobacter pylori* hemagglutination by polysaccharide fractions from roots of *Panax ginseng*. *Planta Med* 2000;66:217-220.
16. Yoo SH, Jung HS, Sohn WS, et al. Volatile sulfur compounds as a predictor for esophagogastroduodenal mucosal injury. *Gut Liver* 2008;2:113-118.
17. Choi KS, Lee SJ, Lee JS, et al. Beneficial effect of Korea red ginseng on halitosis: attenuation of H₂S induced inflammatory mediators and cystathionine γ -lyase expression. *J Ginseng Res* 2009;33:367-377.
18. Jeong JH, Jeong HR, Jo YN, Kim HJ, Shin JH, Heo HJ. Ameliorating effects of aged garlic extracts against A β -induced neurotoxicity and cognitive impairment. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:268.
19. Rana SV, Pal R, Vaiphei K, Sharma SK, Ola RP. Garlic in health and disease. *Nutr Res Rev* 2011;24:60-71.
20. Guercio V, Galeone C, Turati F, La Vecchia C. Gastric cancer and allium vegetable intake: a critical review of the experimental and epidemiologic evidence. *Nutr Cancer* 2014;66:757-773.
21. Lee S, Shin YW, Hahm KB. Phytochemicals: mighty but ignored weapons against *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2008;9:129-139.
22. Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, Martín de Argila C, de Rafael L, García A. Optimization of *Allium sativum* solvent extraction for the inhibition of in vitro growth of *Helicobacter pylori*. *Biotechnol Prog* 2002;18:1227-1232.
23. O'Gara EA, Maslin DJ, Nevill AM, Hill DJ. The effect of simulated gastric environments on the anti-*Helicobacter* activity of garlic oil. *J Appl Microbiol* 2008;104:1324-1331.
24. O'Gara EA, Hill DJ, Maslin DJ. Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:2269-2273.
25. Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, et al. Allyl-thiosulfonates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol Prog* 2004;20:397-401.
26. Iimuro M, Shibata H, Kawamori T, et al. Suppressive effects of garlic extract on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Cancer Lett* 2002;187:61-68.
27. Gail MH, You WC. A factorial trial including garlic supplements assesses effect in reducing precancerous gastric lesions. *J Nutr* 2006;136(3 Suppl):813S-815S.
28. Gail MH, Pfeiffer RM, Brown LM, et al. Garlic, vitamin, and antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: a randomized factorial controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:575-578.
29. Fani A, Fani I, Delavar M, Fani P, Eshtrati B, Elahi M. Combined garlic-omeprazole versus standard quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:145-146.
30. Zhang MJ, Spite M. Resolvins: anti-inflammatory and pro-resolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annu Rev Nutr* 2012;32:203-227.
31. Harris WS. Achieving optimal n-3 fatty acid status: the vegetarian's challenge . . . or not. *Am J Clin Nutr* 2014;100(Supplement 1):449S-452S.
32. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014;510:92-101.
33. Siddiqui RA, Harvey KA, Zaloga GP, Stillwell W. Modulation of lipid rafts by Omega-3 fatty acids in inflammation and cancer: implications for use of lipids during nutrition support. *Nutr Clin Pract* 2007;22:74-88.
34. Hutton ML, Kaparakis-Liaskos M, Turner L, Cardona A, Kwok T, Ferrero RL. *Helicobacter pylori* exploits cholesterol-rich microdomains for induction of NF-kappaB-dependent responses and peptidoglycan delivery in epithelial cells. *Infect Immun* 2010;78:4523-4531.
35. Correia M, Michel V, Matos AA, et al. Docosahexaenoic acid inhibits *Helicobacter pylori* growth in vitro and mice gastric mucosa colonization. *PLoS One* 2012;7:e35072.
36. Meier R, Wettstein A, Drewe J, Geiser HR; Swiss *Helicobacter*-Study Group. Fish oil (Eicosapen) is less effective than metronidazole, in combination with pantoprazole and clarithromycin, for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:851-855.
37. Kuriki K, Wakai K, Matsuo K, et al. Gastric cancer risk and erythrocyte composition of docosahexaenoic acid with anti-inflammatory effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2406-2415.
38. Kim BG, Shin KS, Yoon TJ, et al. Fermentation of Korean red ginseng by *Lactobacillus plantarum* M-2 and its immunological activities. *Appl Biochem Biotechnol* 2011;165:1107-1119.
39. Chiu YH, Lu YC, Ou CC, et al. *Lactobacillus plantarum* MYL26 induces endotoxin tolerance phenotype in Caco-2 cells. *BMC Microbiol* 2013;13:190.
40. Messier C, Epifano F, Genovese S, Grenier D. Licorice and its potential beneficial effects in common oro-dental diseases. *Oral Dis* 2012;18:32-39.
41. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:596-603.
42. Capurso G, Marignani M, Picicchi M, Merola E, Delle Fave G. Probiotics and severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 3 Pt 1:S148-S151.
43. Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, et al. Probiotics inhibit nuclear factor-kappaB and induce heat shock proteins in colonic

- epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology* 2004;127:1474-1487.
44. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-1623.
45. Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection-A brief review. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:429-437.
46. Kim MN, Kim N, Lee SH, et al. The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2008;13:261-268.
47. Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 2):59-63.
48. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1077-1086.
49. Ryan KA, O'Hara AM, van Pijkeren JP, Douillard FP, O'Toole PW. *Lactobacillus salivarius* modulates cytokine induction and virulence factor gene expression in *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2009;58:996-1005.
50. Lee JS, Paek NS, Kwon OS, Hahm KB. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: a novel mechanism. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:194-202.
51. Yang YJ, Chuang CC, Yang HB, Lu CC, Sheu BS. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NF- κ B pathways. *BMC Microbiol* 2012;12:38.
52. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother* 2011;45:960-966.
53. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-168.
54. Vitor JM, Vale FF. Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63:153-164.
55. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res* 2010;1:6-10.