楡根皮 수추출물의 Helicobacter pylori에 대한 항균효과

윤종현 · 이종화[1] · 김태헌 · 류영수 · 강형원*

원광대학교 한의과대학 신경정신과교실, 1 : 원광대학교 의과대학 소아과교실

Study on Antigastritic and Anti Helicobacter Pylori Effects from Water Extract of Ulmus Davidiana var. Japonica Nakai

Jong Hyun Yun, Jong Hwa Lee[1], Tae Heon Kim, Yeoung Su Lyu, Hyung Won Kang*

Department of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, 1 : Department of Pediatrics, College of Medicine, Wonkwang University

Present study was carried out for development of a new herb product with gastroprotective effect. Natural herbs mentioned that have gastrointenstial protective property in Donggeuibogam and reports were evaluated anti-bacterial activity against Helicobacter pylori, then Ulmus davidiana var. japonica Nakai (YGP) were selected. The material used for the test were water extract of Ulmus davidiana var. japonica Nakai. They were tested individually on HCl ethanol-induced gastric lesion in rats showed the most significant effectiveness, respectively. Then YGP was made, and tested on HCl ethanol, indomethacin-induced gastric lesion, shay ulcer and gastric secretion. Conclusions : YGP showed significant effect on HCl ethanol, indomethacin-induced gastric lesion, and Shay ulcer. It can be regarded that the antigastritic and anti-ulcerative effects of YGP is originated from reduction of total acid output identified by gastric secretion test.

Key words : Ulmus davidiana var. japonica Nakai (YGP), Helicobacter pylori(H. pylori)

서 론

Helicobacter pylori(이하 H. pylori)는 1983년 Warren과 Marshall에 의해 처음으로 분리 동정된 나선형 몸통과 편모를 가지고 있는 그람음성 세균으로서[1], 균주의 다양성과 숙주의 감수성에 따라 다양한 위장관 질환을 일으킨다[2].

H. pylori는 대부분 소아에서 감염되고, 한번 감염되면 성인까지 그대로 지속되며, 자연치유가 되는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다[3]. 한국인에 있어서 H. pylori 감염율은 연구마다 약간의 차이는 있지만 약 50%, 즉 전체 인구의 반수정도가 감염되어 있는 것으로 알려져 있다[4]. 성별에 따른 분류에서 남자 47.2%, 여자 45.9%의 양성율을 보여 전체적으로는 남녀 간의 차이를 보이지 않았지만, 소아에서는 남아 18%, 여아 16%, 성인에서는 남자 69.4%, 여자 64.2%로 성인의 경우 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다[5].

H. pylori는 만성위염의 직접적인 원인이고, 위궤양, 십이지장궤양과 위암발생의 보조인자이다[6]. 현재까지 H. pylori에 대한 주치료법은 항생제 치료로 2주간 치료하고 4-6주 후 박멸을 확인하는 triple 혹은 dual therapy가 많이 사용되고 있는데 아직 만족할 만한 치료법은 아니다[4]. 항생제가 가지고 있는 내성 뿐만 아니라 격발성 간부전[7] 및 이독성[8]의 유발 가능성, 쓴맛, 설사 등의 부작용이 알려져 있다[4]. 따라서 좀 더 H. pylori에 특이성이 높고 부작용이 적은 치료제의 개발이 시급한 실정이다.

따라서 H. pylori에 대하여 여러 가지 다양한 천연물 유래의 추출물의 항균연구가 활발히 진행되고 있는데[9-12], 백리향[13], 차(tea)[14], 오매[15], 애엽[16] 등이 항균활성을 가지는 것으로 보고되었다. 최근에는 正傳加味二陳湯과 Clarithromycin의 병용투여가 양약 단독투여보다 유의성있는 항균효과를 나타내었다는 보고가 있지만[17], 楡根皮를 이용한 H. pylori 항균활성 연구는 없었다.

楡根皮는 느릅나무과(Ulmaceae)에 느릅나무의 코르크층을 벗긴 樹皮 및 根皮를 건조한 것으로, 小便不通, 水腫 등의 병증을 치료하며 水道를 잘 通하게 하고 邪氣와 胃腸의 邪熱을 없애며 부은 것을 빠지게 하는 효능이 있다[18].

楡根皮의 항균효과에 대한 연구가 꾸준히 이루어져 왔는데[19-21], 특히 임 등[21]은 위궤양 동물모델을 통해 유백피가

* 교신저자 : 강형원, 경기도 군포시 산본동1126-1 산본한방병원 신경정신과
· E-mail : dskhw@wonkwang.ac.kr, · Tel : 031-390-2762
· 접수 : 2007/11/07 · 채택 : 2007/11/23

indomethacin 유발궤양에 효과가 우수하다 하였고, 이 등[22]은 유백피 추출물을 통한 항균실험에서 유백피가 그람 양성균과 그람 음성균에서 강한 항균력을 나타내었고, K. pneumoniae에 대해서는 항균력을 나타내지 않았다고 보고하였다. 하지만 유근피의 Helicobacter pylori에 대한 항균효과를 연구한 사례는 없었다.

이에 저자는 楡根皮의 수추출물이 위염과 위손상에 미치는 영향과 H. pylori에 대한 항균능력을 알아보기 위하여 黃芩의 standard 성분인 baicalein, baicalin과 강력한 제산제의 하나인 hydrotalcite, 항산화물질인 ascorbic acid를 양성 대조약물로 하여[23,24] 제산력, 항산화능력, H. pylori에 대한 항균력에 대한 시험관 실험을 실시하였다. 또한 히스타민 수용체 길항제로서 위산분비를 억제하는 효과가 있는 ranitidine을 양성 대조약물로 하여, 흰쥐에서의 HCl · ethanol 유발 위손상과 Indomethacin에 의한 위손상 보호 효과를 실험하여, 약간의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 시약

實驗에 사용된 시약은 Sigma Co.사에서 구입하였고, 시약은 모두 특급 및 일반시약을 사용하였다. 본 實驗에 사용된 기기는 incubator (VS-9108 MS,vision scientific Co.), light microscope (Olympus)등을 사용하였다.

2) 유근피 조제

본 實驗에 使用한 楡根皮 1 kg을 원광대 산본 한방병원에서 엄선하여 세말한 다음 적당량의 3차 증류수를 첨가하여 85℃에서 12시간 열탕을 가한 다음 식힌 후 동결건조한 유근피물추출물(이하 YGP이라 명명) 250 g을 사용 전 -80℃에 보관하여 3차 증류수로 적당한 농도로 희석하여 실험에 사용하였다.

3) 실험동물

실험에 사용한 동물은 중앙 실험동물(주)에서 분양받은 체중 150-250 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 22±2℃에서 2주간 이상 사육하여 적응시킨 뒤 실험에 사용하였으며, 동물실 내부의 명암은 12시간씩으로 자동 조절시켰고, 고형사료(삼양사료) 및 물은 충분히 공급하였다.

2. 방법

1) 제산력시험법

제산력 시험법은 위산과 반응하여 제산작용을 나타내는 제제의 제산력을 구하는 시험법으로 대한약전에 명시된 제산력 시험법을 변경하였다. 0.1 N HCl에 검체 1 mg을 혼합 후37℃의 shaking incubator에서 1시간동안 반응시킨 후 0.1 N NaOH로 적정하였고 지시약으로 methyl orange, 양성 대조약물로 Hydrotalcite를 사용하였다.

2) DPPH 시험법

In vitro에서의 직접적인 free radical scavenging 효과를 측정하고자 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazli radical제거 활성을 측정하였다. 즉 楡根皮 수추출물을 가지고 0, 5, 10, 25, 50, 100 ㎍/ml의 농도가 되도록 조제하여 4 ml씩 시험관에 취하였다. 1.5 M 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl/methanol용액 1 ml를 가한 다음 잘 혼합하고 실온에서 30분간 방치한 후 520 nm에서 흡광도를 측정하였다. 항산화 효과는 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical을 50% 제거하는 농도(IC50)로 표시하고 양성 대조약물로 L-ascorbic acid를 사용하였다.

3) H. pylori에 대한 항균작용

H. pylori strain인 HP ATCC43504는 ATCC사로부터 구입하여 Kim 등[25]의 방법으로 실험하였다. H. pylori 생장 억제효과를 확인하기 위하여 먼저 brucella agar 배지 및 7%의 horse serum이 담긴 petri dish에 해당농도로 DMSO에 용해한 검체를 주입하고 여기에 $5x10^5$ CFU (colony forming units)의 H. pylori를 분주하여 37℃에서 (AnaeroPak Campylo: 85% N_2, 10% CO_2 and 5% O_2) 3일간 배양한 후 생성된 colony를 계수하였다. (+++: colonies (over 5), ++: colonies (4-3), +: colonies (2-1), -: none). 양성 대조군으로 hydrotalcite를 사용하였다.

4) HCl ethanol 유발 위손상에 대한 효과

체중 약 200 g 전후의 웅성 흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 Mizui[26]의 방법에 따라 실험하였다. 즉 절식시킨 흰쥐에 HCl · ethanol액 (60% EtOH에 150 mM HCl함유) 1 ml을 경구 투여하고 절식하에서 1시간 방치후 ether로 치사하여 위를 적출하였다. 적출한 위를 2% formalin 수용액으로 10분간 침적하여 위 내외를 가볍게 고정한 다음 대만부를 절개하여 선외부에 발생한 손상의 길이(mm)의 총화를 위 손상지수로 하였다. 검체는 HCl · ethanol액 을 투여하기 30분전에 용량별로 경구투여 하였다. Inhibition ratio(%)는 다음의 식에 의하여 계산하였다.

$$\text{Inhibition ratio(\%)} = \frac{\text{lesion length (control)-lesion length (drug)x100}}{\text{lesion length (control)}}$$

5) Indomethacin 위손상에 대한 효과

흰쥐를 24시간 절식시킨 뒤 Kasuya 등[27]의 방법을 개량하여 실험하였다. 즉 흰쥐를 절식시킨 뒤, 0.5% CMC (carboxyl methyl cellulose)에 현탁시킨 indomethacin 35 mg/kg을 피하주사하고 7시간 후에 동물을 과량의 ether로 희생시킨 다음 위를 적출하였다. 적출한 위를 2% formalin 수용액으로 고정한 다음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 손상의 길이를 측정하여 총화를 산출하였다. 검체는 indomethacin 투여하기 30분전에 경구투여 하였다. 본 시험부터 검체 에 50 ㎍/kg의 용량으로 투여하였다.

6) 통계 처리

모든 실험결과는 평균±표준오차(M.±S.E.M)로 계산하였다. 각 군 간의 유의성 검정은 Students' t-test를 사용하였고, p값은 5%미만일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

성 적

1. 제산력 효과에 미치는 영향

楡根皮(YGP) 수추출물이 인공적으로 만든 위액과 반응하여 어느 정도의 제산력을 갖는가를 실험한 결과를 Table 1에 나타내

었다. YGP 수추출물의 억제력은 68.2±2%이었으며 baicalein, baicalin, hydrotalcite의 억제력은 각각 24.1±5%, 33.1±2%, 58.3±1%으로 나타났다. 특히 제산력이 Hydrotalcite의 효과보다 더 우수하였다.

Table 1. Acid-neutralizing capacity by YGP water extract

Name	NaOH consume	Inhibition(%)
Control	100	
YGP	100	68.2±2*
Baicalein	100	24.1±5
Baicalin	100	33.1±2
Hydrotalcite	100	58.3±1

The value are mean±S.E.M. * P<0.05, significantly different from the control group.

2. 항산화능력 효과

In vitro에서의 직접적인 free radical scavenging 소거효과를 측정하고자 0.15×10^{-4} M/ml 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl에 대한 楡根皮 수추출물의 활성산소 소거능력을 측정하여 억제력을 IC_{50}으로 나타낸 결과를 Table 2에 나타내었다. 楡根皮 수추출물의 IC_{50}은 23.1 ㎍/ml이었고 baicalein, baicalin, Hydrotalcite, ascorbic acid의 IC_{50}은 각각 >150, 45, 35.5, 26 ㎍/ml이었는데 楡根皮의 free radical 소거능력이 대조약물인 ascorbic acid와 유사한 결과의 항산화작용을 나타내었다.

Table 2. Free radical scavenging effect by YGP water extract.

Name	Inhibition(IC_{50}) ㎍/ml
Control	-
YGP	23.1
Baicalein	>150
Baicalin	45
Hydrotalcite	35.5
Ascorbic acid	26

Concentraction required for a 50% reduction in absorbance of DPPH radical at 520 nm.

3. H. pylori에 대한 항균작용에 미치는 영향

H. pylori감염은 만성위염, 소화성 위궤양의 주요 발병요인이며 이 균에 의한 장기간의 감염은 위암의 발병원인으로 알려져 있다. 감염환자의 위점막은 위세포점액의 손실, 세포괴사나 탈락 등으로 나타나는 급성, 만성적 염증과 상피세포의 변성현상이 나타나는데 상피세포의 손상은 균의 분비물질에 의한 직접적인 영향으로 일어나거나 H.pylori에 의한 염증반응의 결과로 알려져 있다. 楡根皮의 수추출물과 baicalein, baicalin, Hydrotalcite의 항균실험을 실시한 결과는 Table 3과 같다. 楡根皮 25 ㎍/ml의 농도에서 colony의 수가 p<0.05유의성 있게 대조군에 비하여 (-)로 항균효과가 증가하였고, baicalein, baicalin, Hydrotalcite의 항균실험은 25 ㎍/ml의 농도에서 각각 (-), (-), (++)으로 baicalein, baicalin도 H. pylori에 대한 항균효과가 있는 것으로 나타났지만, Hydrotalcite는 오히려 colony의 수가 증가하는 것으로 나타났다.

4. HCl ethanol 유발 위손상에 대한 효과

H. pylori감염은 만성위염, 소화성 위궤양의 주요 발병요인이며 이 균에 의한 장기간의 감염은 위암의 발병원인으로 알려져 있다. 따라서 이 균에 감염시 위염의 공격인자인 HCl · ethanol액 (60% EtOH에 150 mM HCl함유) 1 ml을 경구 투여하면 위점막에서 지질과산화증가 및 병리학적 점막손상을 유발한다고 보고에 따라, HCl · ethanol액 (60% EtOH에 150 mM HCl 함유) 1 ml을 투여시 나타나는 위손상에 대한 楡根皮의 항위염 효과를 Tabel 4에 나타내었다. 대조군의 위손상지수가 80.1±15였으며, 대조 약물로 위산 분비에 관여하는 히스타민의 작용을 억제하는 소화성 궤양 치료제로서 소화관에서 잘 흡수되는 약물이면서 Helicobacter pylori 치료 항생제와 복합제제로 널리 사용되어진 Ranitidine은 200 mg/kg 용량에서 59.1±10의 위 손상지수를 보인 반면, 楡根皮는 100, 200 및 400 mg/kg투여시 29.2±2, 14.1±7 및 8.5±3으로 유의성 있는 위 손상 억제효과를 보였고, 위 손상 지수를 농도의존적으로 억제효과를 나타내었다.

또한 HCl · ethanol 위손상을 유발시킨 위의 모습은 Fig. 1과 같았으며 대조군의 선위부에 선형의 hemorrhage가 심하게 나타나고 전체적인 조직이 얇아져 있으며 색상이 흐려진 것에 비하여 楡根皮 투여군에서는 손상이 현저하게 줄어 있으며 전체적인 조직의 탄력과 색상에 있어 정상군과 큰 차이를 나타내지 않았다.

Table 3. Colonization inhibiting effect on YGP water extract.

Name	Dose(㎍/ml)	Colonization
Control		+ + +
YGP	10	+
	25	-
Baicalein	10	+
	25	-
Baicalin	10	+
	25	-
Hydrotalcite	10	+ + +
	25	+ +

+++:colonies (over 5), ,++:colonies (4-3), +:colonies (2-1), -:none

Table 4. Effect of YGP on HCl-ethanol induced gastric lesion in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index(mm)	Inhibition(%)
Control	-	80.1±15	-
YGP	100	29.2±2	64
	200	14.1±7	84
	400	8.5±3	90*
CP	100	5.6±1	93
Ranitidine	200	59.1±10	26

P<0.05, Significantly different from the control group. CP: Complex with YGP and Ranitidine(n=6)

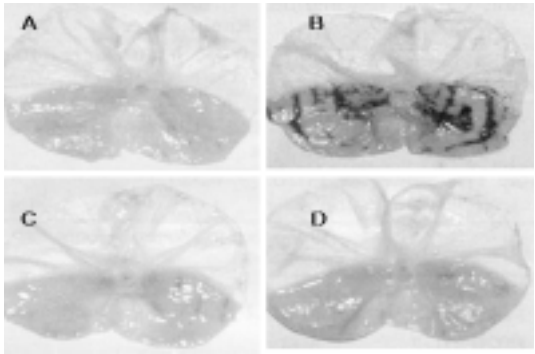

Fig. 1. Pylorus-ligated (Shay ulcer) rat stomachs. normal (A), Severe ulceration and perforation appears in forestomach of gastric tissue of control, ulceration of the stomachs obtained from the rats treated without (B), with YGP(C) and Ranlitidine (D) is dramatically reduced.

5. Indomethacin 위손상에 대한 효과

Indomathacin에 의한 위손상 실험결과는 Table 5에 나타내었다. 대조군의 손상지수가 18.5±2인데 비하여, 楡根皮 수추출물을 투여한 경우 100, 250 및 500 mg/kg을 투여하였을 시 56±2, 91±2, 97±2.5% 으로 유의성 있는 효과를 나타내었다. 대조약물인 Ranitidine은 200 mg/kg 용량에서 88±1.5%의 높은 억제효과를 나타내었다.

Table 5. Effect of YGP on indomethacin induced gastric lesion in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Inhibition(%)
Control	-	18.5±2
YGP	100	56±2
	250	91±2
	500	97±2.5*
CP	100	58±1
Ranitidine	200	88±1.5

P<0.05, Significantly different from the control group. CP: Complex with YGP and Ranitidine (n=6)

고 찰

William Beamount가 150여년전 위내에 염산이 존재한다는 사실을 주장한 이래, 위산이 위점막 손상과 위궤양을 일으키는 가장 주된 원인이라고 인식되어 왔다[1,2]. 하지만 1983년의 Dr. Warren과 Marshall에 의해 Helicobacter pylori가 분리 동정되었고 H. pylori 균은 방어인자를 변경시켜 산을 생성함으로 위염과 위궤양을 발생시킨다고 알려져 이 균의 박멸이 임상에서 다양하게 시도되어 왔다[28].

H. pylori에 감염된 경우 대부분은 무증상이나 일부에서 급성위염, 만성 활동성 위염, 미란, 만성 위축성 위염, 장상피화생, 비궤양성 소화불량증, 소화성 궤양, 위선암 등을 유발하는 것으로 알려져 있고[29], 1994년 WHO 에서는 H. pylori를 명백한 발암물질로 규명하였다.

따라서 H. pylori의 근절은 위장질환의 효과적인 예방 및 치료를 위하여 필수적으로 요구되고 있으며[30,31], 서양의학에서는 이미 많은 연구가 진행되고 있다[2].

현재까지 H. pylori 치료에 관한 연구로는, Graham 등[32]이 가장 먼저 적용되는 항생제로 clarithromycin을 보고하였으며, Peters와 Clissold[33]도 clarithromycin이 H. pylori에 대해 뛰어난 항균력을 나타낸다고 보고하였고, Katelaris 등[34]은 penicillin에 알레르기를 나타내는 환자나 다른 약물 투여에 의한 치료가 실패했을 때 투여할 수 있는 최선의 약물로 clarithromycin을 지목하였다. 특히 Megraud[35]는 H. pylori 에 의한 감염증과 위궤양을 치료하는 최선의 방법은 amoxycillin과 clarithromycin과 함께 위궤양 치료제를 동시에 투여하는 방법이라고 보고하였으며, 최근에 들어서는 H. pylori 감염증에 적용할 새로운 항균제를 평가하는데 있어 clarithromycin이 가장 빈번히 대조물질로 사용되고 있다[36-38]. 그러나 한편으로 clarithromycin은 digoxin과 상호작용을 일으켜 치명적인 현상을 수반할 수도 있으며[39-41], 이외에도 격발성 간부전[7]과 이독성[8]의 유발 가능성이 보고되어 있다. 또한 최근 clarithromycin의 경우에는 내성이 생기면 절대적으로 치료효과를 상실하므로 이러한 경우에는 다른 항생제를 사용할 수밖에 없다[42]. 이러한 이유로 H. pylori에 특이적인 항균물질을 탐색하려는 수많은 노력이 이루어지고 있다.

특히, 안전한 생약제제를 이용한 H. pylori 항균실험을 다양하게 진행하면서 효과 또한 입증하고 있다. 한약재 중에는 烏梅, 艾葉, 虎杖根, 覆盆子, 白附子, 苦蔘 등이 H. pylori 항균활성을 가지는 것으로 보고되고 있고[9-16], 처방으로는 治瘍湯[43]이 H. pylori 에 의한 cytokinase 유전자 발현 억제효과가 있으며, 正傳加味二陳湯과 Clarithromycin의 병용투여가 양약 단독투여보다 유의성있는 항균효과를 나타내었다는 보고가 있다[17]. 하지만 임상에서 다용하고 있는 楡根皮를 이용한 H. pylori 항균활성연구는 아직 없다.

楡根皮는 楡(根)白皮, 白楡皮, 楡皮, 零楡(皮), 楡錢樹라고도 하며[44], 주요 성분으로는 methylpintosan, fructose, tannin, glucose, resin, fatty oil, β-stigmasterol, catechin, catechin-5-O-β-apiofuranoside 및 manosonone C, G, 7-hydroxycadalenal, 3-methoxy-7-hydroxy-cadalenal, fridelin, epiridelanol, taraxerol 등이 알려져 있으며, Ulmaceae에 속하는 종들은 대개 물추출시 둘이나 그 이상의 polyuronide로 구성된 다량의 점액질을 내기 때문에 emolient, demulcent, 영양물질의 성질을 가지고 있다. 楡根皮의 性味는 甘・平・無毒하여 주로 胃, 大腸, 小腸經으로 歸經하며 利水, 通淋, 消癰腫, 滲濕熱, 行津液 등의 효과가 있어 胃腸의 邪熱을 없애는데 임상적으로 많이 쓰이는 약재이다[18].

楡根皮에 대한 실험적 연구로는 성분에 관한 연구에서부터[45], 항암효과[46-49], 항산화효과[50,51], 면역증진[52], 항염증[53-55], 항균효과[19-21] 등 문헌에 근거한 치료약물로서의 가능성에 관한 연구가 이루어져 왔지만, Helicobacter pylori균에 대한 항균효과에 연구한 논문은 아직 없다.

이에 저자는 楡根皮의 수 추출물이 위염과 위손상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 제산력, 항상화능력, H. pylori에 대한 항균력과 흰쥐에서의 HCl・ethanol 유발 위손상과 Indomethacin에 의한 위손상 보호효과를 실험하였다.

楡根皮 수추출물이 인공적으로 만든 위액과 반응하여 어느 정도의 제산력을 갖는가를 실험한 결과, YGP 수추출물의 억제력(68.2±2%)이 baicalein (24.1±5%), baicalin(33.1±2%), hydrotalcite (58.3±1%)의 억제력보다 더 우수한 것으로 나타났다. Hydrotalcite의 경우 장기간 복용시 가려움증이나 구역 구토 등의 부작용이 나타나게 되는데, 위의 실험결과를 통해서 볼 때 楡根皮가 hydrotalcite보다 효과는 우수하면서 부작용이 적은 천연물제재로 활용될 수 있을 것이라 사료된다(Table 1).

楡根皮 수추출물의 활성산소 소거능력을 측정한 결과는 楡根皮의 free radical 소거능력이 대조약물인 ascorbic acid와 유사한 결과의 항산화작용을 나타냄으로써 위점막 상해인자의 하나인 free radical을 소거하는 것으로 나타났는데 이는 楡根皮가 위점막을 보호할 수 있으리라 사료된다(Table 2).

H. pylori 감염은 만성위염, 소화성 위궤양의 주요 발병요인이며 이 균에 의한 장기간의 감염은 위암의 발병원인으로 알려

져 있다. 楡根皮의 수추출물과 baicalein, baicalin, Hydrotalcite의 항균실험을 실시한 결과는 楡根皮, baicalein, baicalin 25 ㎍/ml의 농도에서 colony의 수가 $p<0.05$유의성 있게 대조군에 비하여 (-)로 항균효과가 증가하였고, Hydrotalcite는 (++)로 큰 변화가 없었다. 이는 楡根皮와 황금이 H. pylori에 항균효과가 있음을 말하여 주는 것으로, 특히 楡根皮의 수추출물이 H. pylori감염의 위궤양 및 위암 기전인 carcinogen에 대한 저항성저하, mocosal hyperproliferation 유발, carcinogenic N-nitroso compound의 증가 및 ascorbic acid의 분비감소 등을 완화하고 2차적인 감염의 증상들을 효과적으로 예방할 수 있을 것으로 사료된다(Table 3).

H. pylori 감염시 위염의 공격인자인 HCl · ethanol액 (60% EtOH에 150 mM HCl함유) 1 ml을 경구 투여하면 위점막에서 지질과산화증가 및 병리학적 점막손상을 유발한다는 보고에 따라 HCl · ethanol액 1 ml 위손상에 대한 楡根皮 수추출물의 항위염 효과를 본 결과, Ranitidine 200 mg/kg 용량에서 59.1±10의 위 손상지수를 보인 반면, 楡根皮 수추출물 100, 200 및 400 mg/kg투여 시 29.2±2, 14.1±7 및 8.5±3으로 유의성 있는 위 손상 억제효과를 보였고, 농도의존적으로 억제효과를 나타내었다(Tabel 4). 이는 대조약물인 Ranitidine이 위산 분비에 관여하는 히스타민의 작용을 억제하는 소화성 궤양 치료제로서 Helicobacter pylori 치료 항생제와 복합제제로 널리 사용되어짐을 고려할 때 Ranitidine효과를 뛰어넘는 효과를 나타내었다.

또한 HCl · ethanol 위손상을 유발시킨 위의 모습은 Fig. 1에서와 같이 대조군의 선위부에 선형의 hemorrhage가 심하게 나타나고 전체적인 조직이 얇아져 있으며 색상이 흐려진 것에 비하여 楡根皮 수추출물 투여군에서는 손상이 현저하게 줄어 있으며 전체적인 조직의 탄력과 색상에 있어 정상군과 큰 차이를 나타내지 않았다.

관절염·통풍 치료제인 Indomathacin은 위손상 기전에도 관여하는데, 대조군의 손상지수가 18.5±2인데 비하여, 楡根皮 수추출물을 투여한 경우 100, 250 및 500 mg/kg을 투여하였을 시 56±2, 91±2, 97±2.5% 으로 유의성 있는 효과를 나타내었다. 대조약물인 Ranitidine은 200 mg/kg 용량에서 88±1.5%의 높은 억제효과를 나타내었다(Tabel 5).

이와 같이 楡根皮의 수추출물이 위염과 위손상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 제산력, 항산화능력, H. pylori에 대한 항균력과 흰쥐에서의 HCl · ethanol 유발 위손상과 Indomethacin에 의한 위손상 보호 효과가 뛰어난 것으로 나타났다. 이 실험에서 나타난 효과들을 토대로 그 기전을 규명함에 있어서 H. pylori 감염으로, mucin의 함량 측정과 만성실험 model을 통해 본 검체인 楡根皮 수추출물의 방어기전에 대한 영향과 장기적 투여에 따른 효과를 더 검증하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

楡根皮 수추출물이 위염과 위손상에 미치는 영향과 H. pylori에 대한 항균능력을 알아보기 위하여 연구한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

楡根皮(YGP) 수추출물의 제산력은 68.2±2%로 baicalein (24.1±5%), baicalin(33.1±2%), hydrotalcite(58.3±1%)보다 유의성 있는 효과를 보였다. 楡根皮(YGP) 수추출물의 활성산소 소거능력을 측정하여 억제력을 IC_{50}으로 나타낸 결과, 楡根皮 수추출물은 23.1 ㎍/ml이었고 baicalein, baicalin, Hydrotalcite, ascorbic acid는 각각 >150, 45, 35.5, 26 ㎍/ml으로 대조약물인 ascorbic acid와 유사한 결과의 항산화작용을 나타내었다. 楡根皮(YGP) 수추출물의 H. pylori 항균실험결과, 楡根皮 25 ㎍/ml의 농도에서 colony의 수가 유의성 있게 대조군에 비하여 (-)로 항균효과가 증가하였는데 표준약물인 baicalein, baicalin, hydrotalcite의 항균 실험은 25 ㎍/ml의 농도에서 각각 (-), (-), (++)으로 나타났다. HCl · ethanol 유발 위손상에 대한 楡根皮 수추출물의 항위염 효과를 본 결과, 楡根皮 100, 200및 400 mg/kg 투여시 농도의 존적으로 억제효과를 보였고, 특히 400 mg/kg에서는 90%의 유의성있는 위손상 억제효과가 나타났다. Indomathacin에 의한 위손상 실험결과, 楡根皮 수추출물을 투여한 경우 농도의존적으로 억제효과를 보였고, 특히 500 mg/kg에서는 97%의 유의성 있는 위손상 억제효과가 나타났다.

以上과 같은 실험결과는 楡根皮가 H. pylori감염으로 인한 위손상을 效果的으로 抑制하는 것으로 나타나 향후 위손상 인자를 연결한 병인, 병리학적 분석이 과학적으로 요구되며 위염 등의 다양한 소화기 질환에 臨床應用이 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 원광대학교의 교비 지원에 의해서 수행됨

참고문헌

1. Hirai, Y., Hayashi, S., Shimomura, H., Oguma, K., Yokota, K. Association of Helicobacter pylori with gastroduodenal disease. Jpn J Infect Dis. 52(5):183-197, 1999.
2. 유종선, 주영은, 김현수, 김세종, 나희심, 이현철. Helicobacter pylori 양성 만성 위염 및 위궤양 환자에 대한 제균요법 후 Rebamide 유지요법의 유용성. 대한소화기학회지 124: 175-184, 2000.
3. Brooks, G.F., Butel, J.S., Ornston, L.N., Jawetz, E., Melnick, J.L. and Adelberg, E.A. Medical Microbiology. 9th Ed. Connecticut: Appleton and Lange. pp 1-632, 1991.
4. 대한 H. pylori 연구회. Helicobacter pylori 기초와 임상의 실제. 군자출판사, p 18, 182, 183, 191, 2001.
5. 김진호, 김학양, 김나영 등. 상부위장관 증상이 없는 한국인에서 Helicobacter pylori 감염의 혈청학적 유병률에 관한 전국적 역학조사. 대한내과학회지 59: 388-397, 2000.
6. 여말희, 함기백. 헬리코박터 파이로리 연구동향 및 전망. Korean journal of helicobacter and upper gastrointestinal research. 5(2):195-201, 2005.

7. Tietz, A., Heim, M.H., Eriksson, U., Marsch, S., Terracciano, L., Krahenbuhl, S. Fulminant liver failure associated with clarithromycin. Ann Pharmacother. 37(1):57-60, 2003.
8. Uzun, C., Koten, M., Adali, M.K., Yorulmaz, F., Yagiz, R., Karasalihoglu, A.R. Reversible ototoxic effect of azithromycin and clarithromycin on transiently evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. J Laryngol Otol. 115(8):622-628, 2001.
9. 강민희, 이정헌, 이제혁, 조소연, 최재수, 김영식, 강삼식, 정춘식. 고삼 trifolirhizin의 항위염 및 항 H. pylori 균 효과, 생약학회지 37(4):266-271, 2006.
10. 윤소정, 김정환, 이경환, 권효정, 천성숙, 조영제. 추출용매 비에 따른 백부자(Aconiti koreani Rhizoma) 추출물의 항균효과 및 항산화효과. 한국응용생명화학회지 48(3):258-262, 2005.
11. 양성우, 호진녕, 이유현, 신동훈, 홍범식, 조홍연. 복분자(Rubus coreanus Miquel)로부터 Helicobacter pylori urease inhibitor의 분리 및 특성. 한국식품영양과학회지 33(5):769-777, 2004.
12. 박정현 外著. 호장근 추출물의 Helicobacter pylori에 대한 생육억제 및 인간 위암세포주에 대한 유전적 손상 유도. 대한암예방학회지 8(2):81-90, 2003.
13. Tabak, M., Artmom, R., Potasman, I. and Neeman, I. In vitro inhibition of Helicobacter pylori by extracts of thyme. J. Appl. Baceriol. 80: 667-672, 1996.
14. Diker, K.S. and Hascelik, G. The bactericidal activity of tea against Helicobacter pylori. Letters in App. lied Microbiolofy, 19: 299-300, 1994.
15. 박찬엘. 오매로부터 Helicobacter pylori의 urease 활성억제물질 분리에 관한 연구. 경희대 대학원 학위논문(박사), 2006.
16. 박찬엘, 박창호. 애엽 추출물의 Helicobacter pylori 세포 내 urease 활성 억제. 한국생물공학회지 19(5):348-351, 2004.
17. 곽민아. 정전가미이진탕과 Clarithromycin의 병용이 Helicobacter pylori에 미치는 영향. 대구대 한의대 학위논문(석사), 2004.
18. 신민교 편저. 임상본초학. 영림사, p 668, 669, 2000.
19. 박주성 外. 유백피(Ulmi cortex)의 항균활성. 한국식품영양과학회지 28(5):1022-1028, 1999.
20. 李興鎔. 楡百皮 抽出物의 抗細菌 效果에 관한 연구. 忠北大大學院 학위논문(석사), 1991.
21. 임종필, 최훈. 유백피 물 추출물이 흰쥐의 위궤양에 미치는 영향. 한국약용작물학회지 10(3):177-180, 2002.
22. 이홍용, 김치경, 성태경, 문택규, 임치주. 유백피 추출물의 항세균 작용. 산업미생물학회지 20(1):1-15, 1992.
23. Gao, Z.H., Huang, K.X. and Xu, H.B. Protective effects of flavonoids in the roots of Scutellaria baicalensis Georgi against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in SH-SY5Y cells. Pharmacol. Res. 43: 173, 2001.
24. Shieh, R.E., Liu, L.T. and Lin, C.C. Antioxidant and free radical scavenging effects of baicalein, baicalin and wogonin. Anticancer Res. 20: 2861, 2000.
25. Kim, J.M., Shin, J.E., Han, M.J., Back, N.I. and Kim, D.H. Inhibitory effect of ginseng polyacetylens on infection and vacuolation of Helicobacter pylori. Natural Product Science 9: 158, 2003.
26. Mizui, T. and Dodeuchi, M. Effect of polyamines on acidified ethanol induced gastric lesion in rats. Jpn. J. Pharmacol. 33: 939-945, 1983.
27. Kasuya, Y., Urushidani, T. and Okabe, S. Effects of various drugs and vagotomy on indomethacin-induced gastric ulcers in the rat. Jpn. J. Pharmacol. 29: 363, 1979.
28. Yoshida, N., Yohikawa, T., linuma, S., Arai, M., Takenaka, S., Sakamoto, K., Miyajima, T., Nakamura, Y., Yagi, N., Naito, Y., Mukai, F., Kondo, M. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. Jun 41(6):1139-1144, 1996.
29. Peterson, W.L., Grahan, D.Y. Helicobacter pylori IN:Sleisenger MH, ed. Gastrointestinal and liver disease. vol.16th ed. Philadelphia : W B Saunders, pp 604-619, 1998.
30. Rauws, E.A., Tytgat, G.N. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 335(8700):1233-1235, 1990.
31. Graham, D.Y. Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter pylori. N Engl J Med. 328(5):349-350, 1993.
32. Graham, D.Y., Opekun, A.R., Klein, P.D. Clarithromycin for the eradication of Helicobacter pylori. J Clin Gastroenerol. 16(4):292-294, 1993.
33. Peter, D.H., Clissold, S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 44(1):117-164, 1992.
34. Katelaris, P.H., Patchett, S.E., Zhang, Z.W., Domizio, P., Farthing, M.J. A randomized prospective comparison of clarithromycin versus amoxycillin in combination with omeprazole for eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 9(2):205-208, 1995.
35. Megraud, F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol. 7 Suppl 1: S49-54, 1995.
36. Kanamaru, T., Nakano, Y., Toyoda, Y., Miyagawa, K.I., Tada, M., Kaisho, T., Nakao, M. In vitro and in vivo antibacterial activities of TAK-083, an agent for treatment of Helicobacter pylori infection. Antimicrob Agents Chemother. 45(9):2455-2459, 2001.
37. Carcanague, D., Shue, Y.K., Wuonola, M.A., Uria-Nickelsen, M., Joubran, C., A bedi, J.K., jones, J., Kuhler, T.C. Novel structures derived from 2-[[(2-pyridy1)methyl]thio]-1H-benzimidazole as anti-Helicobacter pylori agents, Part 2. J Med Chem. 45(19):4300-4309, 2002.
38. Kobayashi, I., Muraoka, H., Hasegawa, M., Saika, T.,

Nishida, M., Kawamura, M., Ando, R. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of BAS-118, a new benzamide derivative. J Antimicrob Chemother. 50(1):129-132, 2002.
39. Pallasch, T.J. Macrolide antibiotics. Dent Today. 16(11):72, 74-75, 78-79, 1997.
40. Nordt, S.P., Williams, S.R., Manoguerra, A.S., Clark, R.F. Clarithromycin induced digoxin toxicity. J Accid Emerg Med. 15(3):194-195, 1998.
41. Xu, H., Rashkow, A. Clarithromycin-induced digoxin toxicity: a case report and a review of the literature. Conn Med. 65(9):527-529, 2001.
42. Rozynek, E., Dzierzanowska-Fangrat, K., Celinska-Cedro, D., Jozwiak, P., Madalinski, K., Dzierzanowska, D. Primary resistance of Helicobacter pylori to antimicrobial agents in Polish children. Acta Microbiol Pol. 51(3):255-263, 2002.
43. 이형주. 치양탕이 Helicobacter Pylori 감염에 의한 Cytokines 유전자 발현에 미치는 영향. 원광대 대학원, 학위논문(박사), 1999.
44. 이경순, 안덕균, 신민교, 김창문 외. 완역 중약대사전7. 圖書出版 鼎談. pp 3348-3350, 1997.
45. 홍남두, 노영수, 김남재, 김진식. 유백피의 성분에 관한 연구. 생약학회지 21(3):201-204, 1990.
46. 공광훈, 한기정, 이광수, 조성희. 유근피내의 matrix metalloproteinase- 9 활성 억제제에 관한 연구. 분석과학. 18(2):104-111, 2005.
47. 양영렬 外. 유근피(楡根皮)로부터 단백다당체의 분리 및 항암 면역활성 연구. 한국생물공학회지 16(6):547-553, 2001.
48. 이선영 外. 유근피(楡根皮), 비파엽(枇杷葉) 및 인진호(茵蔯蒿) 추출 제제의 Nude Mice 종양 성장 억제 효과. 대한암예방학회지 6(1):19-25, 2001.
49. 은재순, 송원영. 암세포주에 대한 유근피 n-BuOH 분획과 항암제의 병용효과. 생약학회지 97: 144-152, 1994.
50. 이영주. 유근피와 유백피 추출물의 항산화 및 항균효과. 대구가톨릭대 대학원 학위논문(박사), 2001.
51. 이경행, 전은경, 유시영, 오만진. 유백피(Ulmi cortex) 추출물의 항산화 활성. 농산물저장유통학회지 7(4):373-379, 2000.
52. 이환용. 유근피의 소염 및 면역 증진 효과. 경희대 대학원 학위논문(박사), 2005.
53. 申延祥 外. 楡白皮의 抗炎 및 組織再生에 對한 實驗的 硏究. 大韓外官科學會誌 14(1):190-208, 2001.
54. 盧石善. 楡白皮가 抗炎作用에 미치는 影響. 大田大學校韓醫學硏究所 韓醫學論文集. 13: 837-852, 1998.
55. 변혁, 박인식, 조현석, 김갑성, 이승덕. 유근피(楡根皮) 약침이 Lipopolysaccharide 유발 류마티스 관절염 모델에서 MIF 활성 억제에 미치는 영향. 대한침구학회지 23(6):117-132, 2006.