[번역 강나루]

안녕하세요.

1.보시기 편하도록 영한대조문으로 정리하였습니다. 파란색은 번역한 내용이고, 검은색은 원문을 그대로 둔 것이며, 빨간색은 참고용입니다.

2. 본문에서 ‘H. pylori 성 위염’은 H pylori-infected gastritis 대신 ‘H. pylori-induced gastritis’ 또는 ‘H. pylori-associated gastritis’로 번역하였습니다.(왜냐하면 infect는 질병이 아닌 생명체를 대상으로 이루어지기 때문에 표현을 바꾸었습니다.)

3. 기타 살펴보시고 궁금한 내용이나 전문용어 사용과 관련하여 수정이 필요한 부분이 있으면 언제든지 코멘트 남겨 주시면 답변/수정해드리겠습니다. 감사합니다.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**The Effect of Mastic Gum on Helicobacter pylori-infected Gastritis**

Im Hwan Roe, M.D., Seung Woo Nam, M.D., Na Hye Myung, M.D.\*

Jung Taik Kim, M.D.†, and Ji Hyun Shin‡

*Departments of Internal Medicine, Pathology\*, and Surgery†, Institute for Gastroenterology‡, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea*

**Background/Aims**: Mastic, a natural resin obtained from the Pistacia lentiscus tree, has been reported to have an antimicrobial activity against Helicobacter pylori (H. pylori). We investigated the effects of mastic containing chewing gum on the subjects with H. pylori-infected gastritis. **Methods**: A double blind clinical trial was carried out on forty-eight volunteers with H. pylori infected gastritis. They were divided into age and sex matched two groups and then treated with the chewing gum containing mastic (1 mg/piece) and placebo, 3 times for 15 minutes a day before meals for 90 days. The 13C-urea breath test and upper gastrointestinal endoscopy with biopsy for rapid urease test and histologic examination were performed at 0, 30, and 90 days after treatment in all subjects including 15 H. pylori-negative controls. **Results**: All subjects were well compliant. The treatment with mastic gum led to significant decrease in 13C(‰) values. The 13C(‰) value measured at 90 days was significantly lower than those at 0 and 30 days (p=0.033, p=0.034, respectively). Moreover, significant improvement was observed in active gastric inflammation at 90 days compared to before the treatment (p=0.004). Placebo group did not show any changes in 13C(‰) values and active inflammatory scores according to treatment duration. **Conclusions**: Mastic gum has a beneficial effect on H. pylori-infected gastritis, and can be considered as one of novel treatments. (**Korean J Gastroenterol 2003;41:277-283**)

Key Words: Mastic; Chewing gum; Helicobacter pylori; Gastritis; Clinical trials

**Introduction**

Helicobacter pylori (H. pylori) 성 위염은 조직학적으로 위 점막층에 다량의 림프구와 호중구들이 침윤되는 만성 활동성 위염을 나타내는 것이 흔한 일이나 조직학적 중증도 가 환자의 증상과 반드시 일치하는 것이 아니기 때문에 H. pylori를 제균하기 위한 항생제 치료를 권장하고 있지 않다.우리 나라의 경우, H. pylori에 감염된 사람들의 빈도가 성인에서는 70%를 넘는 것으로 알려져 있고 이들 중 상당수가 위염을 가지는 것으로 추측되므로 H, pylori성 위염의 치료로 항생제 병합요법을 사용하는 것은 국가적으로 막대한 의료비용 지출이 수반된다는 것도 H. pylori 제균 약물치료를 시행하지 못하는 이유이다.

Helicobacter pylori (H. pylori)-induced gastritis is commonly represented by chronic active gastritis, where a large amount of lymphocyte and neutrophil infiltrations are histologically present in the gastric mucosa. Since, however, the histological severity is not necessarily consistent with the symptoms of patients, antibiotic treatment is not recommended for the eradication of H. pylori. In Korea, it is known that the incidence of infection with H. pylori in adults is more than 70%, a large portion of which is presumably associated with gastritis. Therefore, an antibiotic combination therapy for H. pylori-induced gastritis requires a huge amount of medical costs in Korea, which is another reason that drug therapy is not performed for the eradication of H. pylori.

우리 나라에 서 H. pylori 제균요법은 의료보험적으로는 위십이지장궤양 에만 제한적으로 사용되고 있어 사실상 H. pylori 감염자의 대부분을 차지하는 H. pylori성 위염에서는 고식적인 치료 에 의존하고 있다. 그러나 최근의 전향적 연구에 의하면 H. pylori 양성인 환자들을 평균 7, 8년간 추적관찰한 결과 H. pylori 음성인 환자에서는 위암 발생이 없었던 반면, 감염 양성인 소화불량 환자들의 4.7%, 위궤양의 3.4%에서 위 암이 발생하여 H. pylori 위염이 위암의 확실한 원인이 된 다고 주장하였다. 이 연구는 H. pylori성 위염은 비록 소수 이긴하더라도 위암으로의 잠재적인 위험성을 가지고 있음을 제시한 것으로 H. pylori성 위염의 치료를 무시하고 간과하는 것도 올바른 치료는 아니라고 할 수 있다.

Since the Korea health care system limitedly covers H. pylori eradication in gastro-duodenal ulcers, patients with H. pylori gastritis, which account for the majority of H. pylori positive patients, rely on palliative care. However, a recent prospective study following-up patients with positive H. pylori for an average of 8 years showed that cancer was not found in patients with negative H. pylori, while it was found in 4.7% of patients with dyspepsia and 3.4% of patients with stomach ulcer, who had positive H pylori, indicating that H. pylori-induced gastritis is a clear cause of stomach cancer. The study suggested that H. pylori-induced gastritis has a potential risk of developing stomach cancer, although the likelihood is low, indicating that it is not a good practice to overlook treating H. pylori-induced gastritis.

따라서 H. pylori성 위염의 치료를 위하여 제균 항생제 병합요법이 아닌 안전하고도 효과적이고 저항성의 염려가 없는 치료의 개발이 절실히 요구되는 실정이다. 이런 요구의 결과로 H. pylori에 대한 새로운 치료에 대한 필요성과 관심이 고조됨으로서 근래에는 안정성 있게 식품으로 섭취할 수 있 는 물질에 대한 광범위한 탐색 및 연구가 많이 진행되고 있다. 이는 H. pylori성 위염의 비약물성 치료는 물론 항생 제 병합요법 치료의 대상이 되는 궤양성 질환에서도 보조적으로 사용될 수 있어 향후 지속적으로 관심을 끌 것으로 생각된다. 지금까지의 연구로 유산균 발효유, H. pylori 를 과면역시켜 얻은 난황항체 IgY,5 포도주, 비타민 C 및 녹차의 catechin 등이 좋은 효과가 있을 것으로 예측하는 물질로 이들을 단독 혹은 H. pylori 제균 약물요법에 추가 하면 H. pylori성 위장질환에 도움이 될 것으로 보이며 이러한 물질 탐색은 앞으로도 더 다양하게 진행되어져야 한다

Therefore, it is desperately needed to develop a safe and effective treatment with resistance-free, not a combination therapy with eradication antibiotics, for the treatment of H. pylori-induced gastritis. As a result of such need, the need for a novel treatment for H. pylori has drawn attention, and thus, a broad range of exploration and research have been recently underway on a substance that can be safely ingested as food. This substance can be used as not only a non-drug treatment for H. pylori-associated gastritis, but also a supplement for ulcerous diseases that are the targets of antibiotic combination therapy. Based on previous studies, substances that are thought to to be effective include fermented milk, egg yolk antibody IgY obtained by hyper immunization of H. pylori, wine, vitamin C and catechin of green tea. It is considered that if these substances are used alone or added to the drug therapy for H. pylori eradication, they will be beneficial for H. pylori-associated gastric diseases, and thus, the exploration for such substances should be continued in the future in a diverse manner.

이에 저자들은 H. pylori 생장 억제에 뛰어난 효과가 있는 새로운 식품소재로서 mastic gum (mastic)이라는 물질을 주목하고 mastic이 H. pylori성 위염을 호전시키는지 규명하고자 하였다. Mastic은 Pistacia lentiscus 나무의 줄기와 잎으로부터 얻어지는 천연 수액성 추출물로 이미 오래 전부터 지중해 지방에서는 탁월한 위장치료 물질로 알려져 있다. 저자들은 mastic이 과거부터 씹어서 먹는 것으로 이용되었다는 점에 착안하고 이를 주요 원료로 하여 추잉껌을 위탁 제조하였다. 본 연구에서는 인체 H. pylori 성 위염에서 mastic이 함유된 추잉껌의 세균 억제 효과를 조사하였다.

In this line, we have paid attention to mastic gum (mastic) as a new food material that has a great effect on the growth inhibition of H. pylori and attempted to investigate whether mastic improves H. pylori-induced gastritis. Long known as an excellent substance for the treatment of the stomach diseases in the Mediterranean region, mastic is the extract of sap from the stems and leaves of Pistacia lentiscus. We produced chewing gum on consignment using mastic as a main ingredient based on the idea that mastic has been used as food consumed by chewing. In this study, we investigated the bacteria inhibiting effect of chewing gum with mastic on H. pylori-induced gastritis.

대상 및 방법

1. 대상

20∼60대 성인 지원자 중 임상시험 계획에 대하여 서면 승낙서를 받은 70명의 지원자를 대상으로 하였다. 이들에 서 요소호기검사( 13C-urea breath test, UBT)를 시행하여 H. pylori 감염 양성과 음성을 구분한 결과 55명에서 H. pylori 감염 양성이었고 15명이 감염 음성이었다. 기본 검사 자료를 위하여 전 예에서 상부위장관 내시경검사를 하여 내시경적 진단을 하였고 위전정부에서 4조각의 생 검 조직을 얻었다. 2조각의 생검 조직은 조직학적 검사 를, 2조각은 신속 요소분해효소검사(rapid urease test, RUT) 를 시행하였다. 55명의 대상 환자 중 H. pylori 제균치료를 받은 적이 있거나, PPI제 혹은 H2-수용체 길항제를 1개월 이내에 투약받은 병력, 위 내시경검사에서 활동기 소화성 궤양 및 궤양 합병증이 있거나, 기타 연구를 진행하기 어려 운 경우가 H. pylori 감염 양성인 7명에서 관찰되어 제외하 였다.

**Subjects and Methods**

**1. Subjects**

The subjects of this study were 70 volunteers who were in their 20-60s and provided written consents for the clinical trial. The participants were divided into patients with H. pylori positive and negative by performing the 13C-urea breath test (UBT); 55 were positive while 15 were negative. For the basic examination data, endoscopic diagnosis was made for the entire participants with upper gastrointestinal endoscopy and obtained 4 pieces of biopsy samples from the gastric antrum. A histological examination was performed for 2 pieces and a rapid urease test (RUT) was carried out for the remaining 2 pieces of biopsy samples. Among 55 participants with H. pylori positive, 7 were excluded as they had received H. pylori eradication, had a history of receiving PPI or H2-receptor antagonist for the past 1 month, had active peptic ulcer and ulcer complication from gastroscopy, or had difficulty participating in the study for some other reasons.

그러므로 최종적으로 H. pylori 감염인 48명과 비감염인 15명의 총 63명이 시험의 목적, 내용, 방법 등에 대하여 충 분히 설명을 듣고 서면 동의한 후 임상시험에 참가하였다.

Finally, a total of 63 patients - 48 patients with H. pylori positive and 15 negative - participated in the study after they were given explanation about the purpose, content and method of the trial and signed the informed consent forms.

2. 방법

1) Mastic이 함유된 껌의 성분 및 제조

본 연구에서 사용된 mastic이 함유된 추잉껌(M 껌)과 mastic이 함유되지 않은 일반 껌(X 껌)을 제조하였다. M 껌은 주성분인 마스틱 1 mg이 함유되었고 일반 껌은 기본적인 껌 제조 원료만을 사용하여 제조하였다. 시험에 사용한 껌은 (주) 롯데제과 중앙연구소에서 제조하여 제공받았다.

**2. Methods**

1) Components of the gum containing mastic and its production

In this study, chewing gum containing mastic (M gum) and ordinary gum without mastic (X gum) were produced. M gum contained 1 mg of mastic, while X gum was produced only with the basic ingredients of ordinary gum. The gum used for the trial was provided by the Lotte R&D Center of Lotte Confectionary Co. Ltd.

2) 연구 계획 디자인

48명의 H. pylori 감염 양성에서 무작위로 각 연령별, 성별로 맞추어 2군으로 나누어 M 껌을 씹은 군(M군)과 X 껌을 씹은 군(X군)을 각각 24명이 되게 하였다(Table 1). 껌은 하루 3회 식전 15분씩 매일 씹도록 한 후 30일과 90일 이 지난 후 씹은 껌의 효과 판정을 위하여 각각 UBT와 상부위장관 내시경 검사 및 위전정부에서 생검을 시행하였다. 15명의 H. pylori 감염 음성은 껌을 씹지 않은 상태에서 각각 30일과 90일이 경과한 후 동일한 검사를 시행하여 비교하였다. 대상자들은 연구 기간 중에 항생제를 비롯한 다른 약물을 복용하지 않도록 주지되었고 90일간 1주일마다 개개인에게 전화 접촉을 통하여 충실하게 껌을 씹도록 독려하였다.

2) Study design

Forty eight patients with H. pylori were randomly divided into 2 groups based on their age and gender: 24 were in M group who chewed M gum and another 24 were in X group who chewed X gum (Table 1). Participants were advised to chew gum everyday, 3 times a day for 15 minutes before each meal. In order to determine the effect of chewing gum, UBT, upper gastrointestinal endoscopy, and biopsy at the gastric antrum were performed after 30 days and 90 days of treatment. Fifteen patients without H. pylori had the same examinations after 30 days and 90 days without treatment for comparison. The subjects were notified not to take other medications, including antibiotics, during the trial period, and contacted via phone every week for 90 days for the purpose of encouragement to chew gum as planned.



3) UBT

연구 대상자 선별과 시험 30일과 90일 후에 효과 판정의 검사로서 UBT를 시행하였다. 검사 방법은 4시간 이상 공 복한 후 먼저 호기를 채취하였다. UBT 과립 1포[요소( 13C) 100 mg 함유, 한국오츠카, 서울, 대한민국]를 물 100 mL에 녹여 복용 후 20분 후에 다시 호기를 채취하였다. 판정은 UBT 과립 복용 전과 후의 13C가 4‰ 이상일 때 H. pylori 양성으로 판정하였다. 또한 대상자의 13C값을 본 연구 성적의 해석에 이용하였다.

3) UBT

UBT was performed as a test to select the subjects and determine the effect of the trial after 30 days and 90 days of treatment. As a method of UBT, a sample of breath was first collected after more than 4 hours of fasting. The patients were given a bag of UBT granules (containing urea (13C) 100 mg, Korea Otsuka, Seoul, Korea) dissolved in 100 ml water and their breath samples were collected again after 20 minutes. H. pylori positive was defined when 13C before and after taking UBT granules was more than 4‰. In addition, the 13C UBT values of the subjects were used for the interpretation of the performance of this study.

4) 상부위장관 내시경검사 및 RUT, 조직학적 검사 방법

연구 대상자 선별시와 시험 30일과 90일 후에 상부위장관 내시경검사를 시행하였다. 방법으로는 8시간 이상 공복을 유지한 후 2% 리도카인 국소마취제로 구강을 마취시킨 후 midazolam 2mg을 정맥주사하였다. 상부위장관 내시경 검사 도중 위병변의 관찰 및 위전정부의 사진을 촬영하였다. 위전정부에서 위 조직을 4조각 채취하여 2조각은 RUT에, 2조각은 병리조직검사에 이용하였다. 위전정부 조직을 포르말린액에 고정 후 H＆E 염색과 modified Giemsa 염색을 시행하였다. 검사 결과 판정은 정보를 모르는 1인의 경험있는 병리학자에 의하여 일관성있게 시행되었다. 조직 학적 판정은 updated Sydney system10에 의하여 위염 만성도와 위염 활성도를 0-3점으로 점수를 매겼다.

4) Upper gastrointestinal endoscopy, RUT and histological examination

Upper gastrointestinal endoscopy was performed when selecting the subjects and after 30 days and 90 days of treatment. After more than 8 hours of fasting, patients were given 2 mg of midazolam by IV after anesthetizing the mouth with the local anesthesia of 2% lidocaine. During upper gastrointestinal endoscopy, the gastric lesion was observed and the gastric antrum was photographed. Four pieces of stomach tissues were collected from the gastric antrum: 2 were used for RUT and 2 for histopathologic examination. The antrum tissues were fixed in formalin solution, and then stained with H&E and modified Giemsa. The determination of the tests was made by an experienced pathologist who did not know about the information. For histological determination, the chronicity and activity of gastritis were analyzed (scale 0 – 3) with the Updated Sydney System.

5) 연구 대상자의 순응도 검사

본 연구를 충실히 이행하기 위하여 1주일마다 개별 전화 접촉을 통하여 연구 진행을 독려하였으며 M 껌과 X 껌을 30일과 90일 동안 씹은 후 공급된 껌을 올바른 방법으로 씹었는지와 껌을 씹은 횟수 등의 순응도를 파악하기 위하여 검사 당일 대상자에게 설문지를 작성하도록 하였다. 설문 내용으로는 식전 3회 15분 이상씩 껌을 씹었는지 30일 단위로 조사하였고 기간으로는 30일 중 27일 이상, 30일 중 24-26일, 30일 중 23일 이하로 나누어 답하게 하였다.

5) Compliance test for the subjects

The subjects were contacted by phones every week to be encouraged for the success of this study. In addition, the participants were requested to complete the questionnaire on the days of examinations after 30 days and 90 days of treatment to analyze their compliance, including whether they correctly chewed gum and how many gums they chewed. Questionnaire items included whether they chewed gum 3 times before meals for more than 15 minutes with the interval of 30 days based on the choices of 27 days or more, 24-26 days, 23 days or less out of 30 days.

6) 통계

M군과 X군의 두 군에서 껌을 씹기 전과 후의 차이가 있는지를 확인하기 위하여 UBT에 의한 13CO2 값, 병리학적 염증도의 차이는 paired t test를 이용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

6) Statistics

The ᇫ13CO2 values by UBT were used to find out if there was a difference before and after chewing gum between M group and X group, and paired t test was employed to detect the difference in the pathological inflammation, and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

결 과

1. 대상자의 순응도

대상자들은 무작위로 M 껌과 X 껌을 90일간 1일 3 회 식전 15분씩 씹었고 설문조사상 순응도를 조사한 결과 30일 단위로 27일 이상 껌을 충실하게 씹었다고 응답한 경우는 M 껌 대상자에서는 28명 중 26명(92.9%), X 껌 대상자는 28명 중 25명(89.2%)로 전체 대상자의 90% 이상에서 잘 지켜진 것으로 조사되었다.

**Result**

**1. Compliance of the subjects**

The subjects randomly chewed M gum and X gum for 90 days, 3 times a day before meals for 15 minutes. As for their compliance, the number of respondents who devotedly chewed gum for 27 days or more out of 30 days was 26 (92.9%) out of 28 patients in M group, while 25 (89.2%) out of 28 patients in X group, indicating that more than 90% of the entire subjects were compliant.

2. M 껌 투여 30일과 90일 후에서의 UBT 결과 비교

H. pylori 감염 음성군의 UBT 결과상 13C(‰)는 0.9± 0.4이었다. 감염 음성군의 30일과 90일 후의 UBT 결과는 각각 1.2±0.6, 0.8±0.3으로 기간에 따른 UBT 결과에는 차 이가 없었다. M군은 시험 전 13C(‰)값이 25.4±15.6이었고, 30일 동안 M 껌을 씹은 후에는 24.8±14.5로 거의 변화가 관찰되지 않았다(p=0.84). 그러나 90일 동안 M 껌을 씹었을 때는 13C(‰)값이 19.9±12.2로 시험 전에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였고(p=0.033), 30일 동안 투여하였던 13C(‰)값에 비하여서도 유의하게 감소하였다 (p=0.034). 반면에 X군의 시험전 13C(‰)값은 25.6±12.7 이었고 30일 동안 투여 후 28.3±13.5로 수치가 감소하지 않았으며(p=0.15), 90일 동안 투여하였을 경우에도 13C (‰)값이 26.0±10.4로 X군에서는 껌을 씹기 전후의 차이가 관찰되지 않았다(p=0.42, Fig. 1).

**2. Comparison of UBT results between 30 days and 90 days after chewing M gum**

From UBT, the 13C(‰) value of H pylori negative group was 0.9 ± 0.4. The UBT results after 30 days and 90 days of treatment in the same group 1.2 ± 0.6 and 0.8 ± 0.3, respectively, showing no difference by UBT results. In M group, the 13C(‰) value before the trial was 25.4 ± 15.6, while that after 30 days of treatment with M gum was 24.8 ± 14.5 (p = 0.84), with little change. However, the 13C(‰) value after 90 days of treatment with M gum was 19.9 ± 12.2, significantly lower than that before the trial (p = 0.033) and that after 30 days of treatment (p = 0.034). In contrast, the 13C(‰) value of X group before the trial was 25.6 ± 12.7, which did not decrease after 30 days of treatment at 28.3 ± 13.5 (p = 0.15), and even after 90 days of treatment, the 13C(‰) value was 26.0 ± 10.4, with no difference observed before and after treatment (p = 0.42, Fig. 1).



Fig. 1. Effect of mastic containing gum in subjects with H. pylori-infected gastritis by UBT analysis. The 13C(‰) value measured at 90 days showed a significant decrease compared to those measured at 0, 30 days in M-gum treated group (p=0.033, p=0.034, respectively). However, in X-gum treated group, there was no significant difference in 13C(‰) value. M group, H. pylori-infected group with mastic gum treatment; X group, H. pylori-infected group with placebo gum treatment; control, H. pylori negative group without gum treatment.

3. M 껌 투여 30일과 90일 후에서의 조직학적 결과 비교

조직학적 검사에서 H. pylori 감염 음성군의 만성 위염도 (chronic inflammation)는 1.0±0.0으로 위점막내 림프구의 침윤이 경미하였다. 감염 음성군에서 30일, 90일 후의 만성 위염도는 각각 1.0±0.0으로 동일하였다. H. pylori 감염 양성군으로서 M군의 투여 전 만성 위염도는 2.9±0.2으로 다량의 림프구들이 침윤되어 있었다. M 껌을 30일 투여 후에는 3.0±0.0, 그리고 90일 투여 후에도 3.0±0.0으로 M 껌의 90일 동안의 투여는 H. pylori 감염 양성군에서 만성 위염도를 호전시키지 못하였다. X군에서도 투여 전 3.0±0.0 이었으며 30일, 90일간 X 껌을 투여 후에도 각각 3.0±0.0 으로 만성 위염도에 변화가 없었다(Fig. 2).

**3. Comparison of the results of histological analysis after 30 days and 90 days of M gum treatment**

In the histological analysis, the chronic inflammation in the H. pylori negative group was 1.0 ± 0.0, with minor lymphocyte infiltration in the gastric mucosa. The chronic inflammations in the H. pylori negative group after 30 days and 90 days were the same at 1.0 ± 0.0, respectively. In M group with H pylori positive, the chronic inflammation before gum treatment was 2.9 ± 0.2 with massive lymphocyte infiltration. The chronic inflammation after 30 days of M gum treatment was 3.0 ± 0.0, which stayed the same after 90 days of M gum treatment, indicating that 90 days of treatment with M gum did not improve chronic inflammation in the H. pylori positive group. In X group as well, the chronic inflammation before gum treatment was 3.0 ± 0.0, which remained the same after 30 days and 90 days of X gum treatment, showing no change in chronic inflammation (Fig. 2).

위염 활성도(activity)는 H. pylori 감염 음성군에서 0.2±0.4으로 위점막내 호중구의 침윤이 거의 관찰되지 않았다. 감염 음성군의 30일, 90일이 경과된 후에도 위염 활성도는 각각 0.3±0.5, 0.2±0.6으로 변화가 없었다. M군은 투여 전의 위염 활성도가 2.8±0.4로 위점막층에서 다량의 호중구들이 침윤되어 현저한 활동성 위염을 보이고 있었다. M껌을 30일 투여 후에는 2.4±0.6으로 감소되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.072). 그러나 90일 동안 M 껌을 투여한 결과 위염 활성도가 2.3±0.5로 투여 전과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하여(p=0.004) M 껌의 90 일간 투여는 위염을 호전시키는 효과가 있음을 관찰하였다. X군은 투여 전 위염 활성도가 2.8±0.6으로 심한 활동성 위염의 소견을 보였다. X 껌을 30일 동안 투여 후 위염 활성 도는 2.7±0.8이었고, 90일 동안 투여 후에도 2.8±0.4로 변 화가 관찰되지 않았다(Fig. 3).

In the H. pylori negative group, gastritis activity was 0.2 ± 0.4 with almost no neutrophil infiltration observed. Even after 30 days and 90 days, gastritis activity was 0.3 ± 0.5 and 0.2 ± 0.6, respectively, showing little change. In M group, chronic inflammation before gum treatment was 2.8 ± 0.4 with a large amount of neutrophil infiltration observed in the gastric mucosa, showing prominent active gastritis. Chronic inflammation in M group has decreased after 30 days of M gum treatment to 2.4 ± 0.6, but with no statistical significance (p = 0.072). However, after 90 days of treatment with M gum, gastritis activity has decreased to 2.3 ± 0.5, with a statistically significant decrease compared to before the treatment (p = 0.004), indicating that 90 days of treatment with M gum had the effect of improving gastritis. Gastritis activity of X group before treatment was 2.8 ± 0.6. Gastritis activity after 30 days of treatment was 2.7 ± 0.8 and that after 90 days of treatment was 2.8 ± 0.4, showing little change (Fig. 3).



Fig. 2. Effect of mastic containing gum in subjects with H. pylori-infected gastritis by histologic analysis. Chronicity was measured by the degree of lymphocyte infiltration. All groups did not show any difference in chronicity score according to treatment duration of each chewing gum. M group, H. pylori-infected group with mastic gum treatment; X group, H. pylori-infected group with placebo gum treatment; control, H. pylori-negative group without gum treatment.



Fig. 3. Effect of mastic containing gum on gastritis activity in subjects with H. pylori-infected gastritis by histologic analysis. Activity was measured by the degree of neutrophil infiltration. Activity score at 90 days showed a significant decrease in M-gum treated group compared to that of 0 days (p=0.004), whereas in X-gum treated group, there was no significant difference in activity score. M group, H. pylori-infected group with mastic gum treatment; X group, H. pylori-infected group with placebo gum treatment; control, H. pylori-negative group without gum treatment.

4. 조직학적으로 위염 활성도가 호전된 대상 수

90일 동안 M군에서는 껌을 투여 후 위염 활성도가 복용 전보다 호전된 예가 24예 중 14예(58.3%)에서 관찰되었으나, X군에서는 위염 활성도가 호전된 경우는 24예 중 5예 (20.8%)에서 관찰되어 M 껌이 위염 호전에 보다 더 좋은 효과를 보였다.

**4. The number of patients with histologically improved gastritis activity**

In M group, the number of patients who showed improvement in gastritis activity after gum treatment was 14 (58.3%) out of 24 patients. In X group, however, the number of patients who showed improvement in gastritis activity was 5 (20.8%) among 24 patients, indicating that M gum had a better effect for the improvement of gastritis.

5. 투여 후 H. pylori 감염 음전율(negative conversion rate)

RUT와 UBT 결과상 M 껌과 X껌 투여군 모두에서 30일과 90일간 껍을 씹은 후 H. pylori 감염 양성에서 음성으로 전환된 예는 없었다.

**5. Negative conversion rate of H. pylori after treatment**

Based on the results from the UBT and RUT, there was no case where H. pylori positive was converted to H. pylori negative after 30 days and 90 days gum treatment in both M gum and X gum groups.

고찰

본 연구에서는 mastic이 함유된 추잉껌을 조직학적으로 H. pylori성 위염을 가진 사람에게 90일 동안 충실히 씹도록 하였을 때 mastic이 위장내 H. pylori 균의 밀도 및 점막 내 호중구의 침윤을 의미 있게 감소시키는 좋은 효과가 있음을 확인하였다. 일반적으로 추잉껌은 누구나 거부감 없이 일상생활에서 아주 쉽게 접하는 기호식품으로, 본 연구는 mastic을 함유하여 만든 추잉껌을 통하여 인체내 H. pylori 가 억제되는 것을 밝힌 흥미롭고 의미 있는 연구였다. 이는 항생제 제균요법이 인정되지 못하는 위염 단계에서 제균요법을 대신할 수 있는 가능성도 제시하였다.

**Discussion**

In this study, we found that when patients H. pylori-induced gastritis devotedly chewed mastic gum for 90 days, the mastic significantly reduced the density of H. pylori in the stomach and neutrophil infiltration in the gastric mucosa. Generally, chewing gum is well accepted without causing any resistance and is easily accessible in daily lives. This study is an interesting and meaningful investigation to show that H. pylori are inhibited by chewing gum made from mastic. The study also suggested that mastic gum can replace H. pylori eradication in a gastritis stage where antibiotic eradiation is not acceptable.

Mastic은 아직까지 우리나라에는 많이 알려져 있지 않은 식품 소재이다. Mastic은 Anacardiaceae과에 속하는 Pistacia lentiscus 나무의 줄기나 잎으로부터 얻어지는 천연 수지(resin)이며, 연한 노란색을 띄는 불투명한 결정체이고 특유의 맛과 향을 갖고 있다. Pistacia lentiscus는 지중해 국가, 특히 그리이스 에게해 지역이나 에게해의 Scio 섬에서 주로 재배되는 사철 푸른나무이며 이 나무에서 얻을 수 있는 mastic은 90% 이상의 수지와 약 2% 정도의 휘발성 오일 성분을 함유한다. 흥미롭고 관심 있는 mastic의 역사를 보면, 고대 그리이스인들은 상복부 불쾌감이나 위통, 소화불량, 위궤양이 있을 때 이를 경감하기 위한 목적으로 mastic을 이용하거나, 13 감미료 혹은 음료수의 성분으로 사용하였다.

Mastic is a food material that is not well-known in Korea yet. Mastic is a natural resin obtained from the stems and leaves of Pistacia lentiscus, the Anacardiaceae family, and is a light yellow opaque crystal and has a distinctive flavor and aroma. Pistacia lentiscus is an evergreen tree mostly grown in the Mediterranean countries, especially the Aegean region or Scio Island of the Aegean region. Mastic obtained from this tree consists of more than 90% resin and approximately 2% of volatile oil. As an exciting and interesting history of mastic, the ancient Greeks used mastic for the purpose of mitigating epigastric discomfort, stomach pain, indigestion and stomach ulcers, or used it as sweeteners or ingredients of drinks.

아랍인들은 mastic 오일을 식품으로 사용하였으며 이라크에서도 mastic을 음료수나 식품 성분으로 많이 이용하였다. 또한 mastic은 충치 치료를 위한 충전 물질로 이용되기도 하였으며, 상처 부위의 감염을 피하기 위해 바르기도 하였다.

The Arabs used mastic oil as food, and in Iraq, mastic was commonly used as drinks or food ingredients. Further, mastic was also used as a filler material for treating cavities, as well as applied to prevent infection on the wound.

Mastic을 실제적으로 임상에 이용한 연구에서는, 십이지 장궤양 환자를 대상으로 mastic을 하루 1g씩 2주 동안 경구로 투여하였을 때 80%의 환자에서 증세가 호전되고 70%의 환자에서 궤양이 치유되었으며 부작용은 관찰되지 않았음을 보고하였다. 이 연구에서는 대조군에 비하여 현저한 치유 효과가 있다고 밝혔다. Mastic은 위궤양 치료에도 우수한 효과가 있음이 보고되었다.

In a study where mastic was actually used in a clinical setting, it was reported that when 1 g of mastic per day was orally administered for 2 weeks to patients with duodenal ulcer, 80% of the patients showed symptom improvement and 70% of the patients were cured, with no side effects reported. This study showed that the healing effect of mastic was significant compared to the control group. It is also reported that mastic has an excellent effect in the treatment of gastric ulcer.

최근 연구에서는 생체외 실험상 mastic의 H. pylori에 대한 뛰어난 항생 효과를 보고하였는데, H. pylori 표준 균주 및 임상 분리 균주 배양액에 mastic의 농도가 0.0075-1.0 mg/mL가 되도록 넣고 반응시킨 후 10 μL를 취하여 한천 함유 배지에서 배양하였을 때 mastic의 최소 농도에서도 H. pylori에 대해 강한 항세균 효과를 갖는다고 하였다. H. pylori에 대한 mastic의 항세균 효과를 연구한 다른 보고에서는 500μg/mL의 mastic 농도에서 90%의 H. pylori 살균력을 가지며 이 때의 H. pylori의 형태를 전자현미경으로 관찰한 결과 mastic이 H. pylori 균체에 기포(blebbing)와 세포분절과 같은 비정상적 형태를 유도하는 것을 밝혔다. Mastic은 H. pylori 외 다른 세균에 대한 활성도 보고되었는데 Pistacia lentiscus 추출액이 Sarcina lutea, Staphyllococcus auresus, Escherichia coli 같은 세균과 진균류에서도 항세균, 항진균 활성이 있음을 보고하였다.

A recent study reported an excellent antibiotic effect of mastic against H. pylori in vitro experiment. For the study, a mastic concentration of 0.0075-1.0 mg/mL was added to H. pylori reference strains and clinically isolated strain cultures, and then reacted. When 10 μL was collected and cultured on agar medium, it had a strong antibacterial effect against H. pylori even with a minimum concentration of mastic. In another study, where the antibacterial effect of mastic against H. pylori, a mastic concentration of 500 μg/mL had a 90% of sterilizing effect against H. pylori. It was showed from this study that when the form of H pylori was observed under a microscope, mastic induced abnormal forms such as blebbing and cell fragment in H. pylori. It was also reported that mastic has activity on other bacteria than H. pylori, indicating that the extraction of Pistacia lentiscus had antibacterial and antifungal activities in the bacteria and fungi, such as Sarcina lutea, Staphyllococcus auresus, and Escherichia coli.

Mastic 안의 활성 물질을 규명하고자 하는 연구도 보고 되었는데, mastic의 활성 성분을 gas chromatographic-mass spectroscopy를 이용하여 분석한 결과 산성 분획에서 10개의 triterpenoid acid가 확인되었다. 이러한 terpenes 혹은 terpenoids가 항세균이나 항진균 활성을 보이는 것으로 추 정되며 정확한 작용기전은 규명되지 않았으나 이들 지방 친화적(lipophilic)인 성분들이 세균이나 진균의 막을 붕괴 시키는 것으로 추측되고 있다.

There was a study designed to investigate the active materials in mastic. The study analyzed the active materials of mastic using gas chromatographic-mass spectroscopy and found 10 triterpenoid acids in the acidic fraction. It is thought that these terpenes or terpenoids have antibacterial or antifungal activities, and that such lipophilic materials rupture bacterial or fungal membranes, although the exact mechanism has not been found.

본 연구자들은 mastic이 위장질환의 치료에 사용되었다는 기초자료를 주목하고 mastic이 인체 H. pylori성 위염에 긍정적인 효과가 있을 가능성이 있다고 판단하였다. 그러므로 mastic을 추잉껌에 함유하여 껌을 씹는 과정에서 mastic이 보다 더 충분한 시간으로 위장 내에 노출되도록 하였다. 임상시험 연구 기간은 총 90일로 결정하였으며 처음 시작 30일 후에 중간 평가를 실시하였다. 90일 이상 더 장기간 연구 기간을 연장하면 위장 내에서의 mastic의 H. pylori 억제 효과를 더 정확하게 관찰할 수 있을 것으로 기대가 되었으나, 대상자들이 3개월 이상 용법과 용량을 준 수하여 임상시험에 참여하기가 어려울 것으로 판단하였다. 90일 동안 임상시험에 참여한 48명의 대상자들의 순응도는 90% 이상이었다.

We paid attention to the basic data showing that mastic has been used for the treatment of gastric diseases and determined that there is likelihood that mastic has a positive effect on H. pylori-induced gastritis. For that reason, we allowed mastic to be exposed to the stomach in a longer time during the chewing process of chewing mastic gum. The period for the clinical trial was determined to be 90 days and an interim evaluation was made after 30 days of gum treatment. Although it was expected that the inhibiting effect of mastic against H. pylori was better observed with the extended period of longer than 90 days, it was considered that it would be difficult for the subjects to participate in the study for more than 3 months in compliance with administration and dosage. The compliance of 48 participants in the clinical trial for 90 days was more than 90%.

Mastic의 효능을 평가하기 위한 방법으로 위장관내 H. pylori의 정량적 분석이 가능한 UBT 방법을 이용한 결과 mastic껌을 90일 동안 충실히 씹었을 경우 시험전이나 30일 후의 결과에 비하여 H. pylori의 위장내 밀도가 의미 있게 감소되는 것이 관찰되었다. 반면 mastic이 함유되어 있지 않은 일반 껌(X 껌)을 씹은 군에서는 H. pylori 의 밀도에 전혀 변화가 보이지 않아, mastic이 인체 위장내 H. pylori를 억제하는 효과가 있음을 관찰하였다. UBT 방법이 H. pylori의 정밀한 정량적 분석 방법이라고 할 수는 없으나 13C(‰)값이 위내 H. pylori의 밀도를 반영할 수 있기 때문에 13C(‰)값의 감소는 H. pyloiri의 밀도 감소로 해석 할 수 있겠다. 또한 90일 동안 mastic 껌을 씹은 후 위염 활성도의 지표인 위점막의 호중구의 침윤은 mastic 껌을 씹기 시작 전의 위염 정도에 비해 의미 있게 위염을 호전시켰다. 다만 위염 만성도에서는 mastic 껌을 투여한 지 90일 이내까 지는 위점막층의 림프구 침윤 정도에서 변화가 없었다.

As a method to evaluate the efficacy of mastic, UBT was used because it can quantitatively analyze H. pylori in the gastrointestinal tract. The result showed that the density of H. pylori in the stomach after 90 days of a faithful gum treatment has significantly decreased compared to that before the trial or that after 30 days of gum treatment. In contrast, there was no change in the density of H. pylori of patients in the group who have chewed ordinary gum (X gum), indicating that mastic has an effect of inhibiting H. pylori in the human body. Although UBT is not an accurate quantitative analysis method for H. pylori, the decrease of 13C(‰) value can be interpreted as the reduction in the density of H. pylori because 13C(‰) value can reflect the density of H. pylori in the stomach. In addition, the neutrophil infiltration in the gastric mucosa, which is a marker for gastritis activity, after 90 days of treatment with mastic gum, suggested that gastritis has significantly improved compared to the level of gastritis before starting gum treatment. As for chronic inflammation in gastritis, however, there was no change in lymphocyte infiltration in the gastric mucosa within 90 days after starting gum treatment.

저자들은 mastic이 함유된 껌이 H. pylori 감염 상태를 감염 음성으로 전환할 수 있는 강력한 치료 효과를 관찰할 수는 없었으나 장기간 꾸준히 mastic 껌을 먹으면 H. pylori 성 위염의 주된 문제점인 호중구의 침윤을 어느 정도까지 감소시키는 좋은 효과가 있을 것으로 추측하였다. 이와 같이 활동성 위염을 감소시키는 효과는 마스틱이 함유되지 않은 일반 껌 투여군에서는 관찰되지 않았으므로 mastic 자체가 생체외 연구상 H. pylori를 억제할 뿐 아니라 생체내에서도 같은 효과를 가지는 것으로 생각하였다. 그러나 항생제 병용요법과는 다르게 H. pylori를 완전히 제거하지는 못할 뿐 아니라 활동성 위염에서도 제균요법 후의 현저히 감소되는 호중구 침윤 정도에는 미치지 못하므로 mastic 껌은 기존에 개발된 유산균 발효유와 마찬가지로 보조적인 식품으로서 인정되어야 할 것이다.

Although we could not find a strong treatment effect of mastic gum in which the gum could convert H. pylori infection status to infection negative, we inferred that a long and continued consumption of mastic gum can lead to a good result where neutrophil infiltration, which is a major problem of H. pylori-induced gastritis, can be reduced to some degree. Since the effect of alleviating active gastritis was not observed in the group with ordinary gum without mastic, it was thought that mastic itself not only inhibits H. pylori in vitro study, but also as has the same effect in vivo study. Unlike antibiotic combination therapy, however, mastic cannot completely remove H. pylori and reach the level of neutrophil infiltration that is considerably reduced after eradication therapy in active gastritis. Therefore, mastic gum should be recognized as supplementary food, like fermented milk.

H. pylori를 억제하기 위한 유산균 발효유의 연구에서는 발효유를 4주간 음용 후 21명 중 3명에서 RUT와 UBT에서 음전되었고 조직학적으로 위염 활성도에서는 유의한 차이가 없었다고 하였으나 본 연구에서는 30일간 투여 시에는 UBT와 위염 활성도에서 의미 있는 차이가 없었다가 90일 투여 후에는 UBT와 위염 활성도에서 모두 의미 있게 H. pylori를 억제하는 것으로 조사되었다. 이와 같은 차이는 투여 기간에 따른 차이, 투여된 물질 자체가 갖는 H. pylori 억제 능력의 차이 등에서 오는 것으로 판단하였다. 이와 같이 H. pylori를 억제시켜 줄 수 있는 식품을 탐색하고 효과를 검증하는 것은 약물요법에 의존할 수 없는 위염 환자에게, 혹은 약물요법과 병행하여 투여될 수 있는 궤양성 질환 환자에게 근거 있는 보조 식품을 제시하는 데 도움이 된다.

A study of fermented milk in inhibiting H. pylori showed that 3 out of 21 participants who had drank fermented milk for 4 weeks were negatively converted from UBT and RUT, and histologically, there was no significant difference in gastritis activity. In the present study, however, it was found that there was no significant difference in UBT and gastritis activity after 30 days of gum treatment, but H. pylori were significantly inhibited from both UBT and gastritis activity after 90 days of treatment. It was determined that this difference was attributable to the difference in treatment period and the inhibiting ability of the substance itself against H. pylori. As such, exploring and verifying the food that can inhibit H. pylori can be of help in presenting reliable supplementary food to patients with gastritis or those with ulcerative diseases who can be administered in combination with drug therapy.

결론적으로 mastic gum은 H. pylori성 위염이 있는 사람에서 위장내 H. pylori 밀도를 감소시키고 H. pylori에 의한 활동성 위염도 호전시키는 효과가 있을 것으로 기대된다. 추후 mastic의 유효 성분의 탐색, 정확한 항세균 활동기전에 관한 연구가 계속되어야 할 것으로 보인다.

In conclusion, it is expected that mastic gum can reduce the density of H. pylori in the stomach of patients with H. pylori-induced gastritis and improve active gastritis by H. pylori. Further studies need to be conducted for the exploration of active components of mastic and the exact mechanism of its antibacterial activities.

감사의 글

껌의 원료 공급과 제조에 도움을 주신 (주) 롯데제과 중앙연구소 여러분께 감사드립니다.

Acknowledgement

We would like to express our gratitude to the staff of the Lotte R&D Center of Lotte Confectionary, who provided us with raw materials and supports for producing gum.

요약

목적: Mastic gum (mastic)은 Pistacia lentiscus 나무에서 얻어지는 자연 수액성 추출물로서 고대 그리이스시대로부터 복통, 소화불량, 위염, 소화성 궤양의 치료에 우수한 효과가 있다고 알려져 있는 물질이다. 최근에는 생체외 실험 상 매우 강한 H. pylori 억제 능력을 가지고 있는 것이 보고 되어 관심을 끌고 있다. 저자들은 mastic을 함유한 추잉껌 (1 mg/개)을 만들어 mastic이 H. pylori성 위염에 효과가 있 는지 규명하고자 하였다.

ABSTRACT

**Objective**: Mastic is a natural resin obtained from the Pistacia lentiscus tree and is known to have an excellent effect for abdominal pain, dyspepsia, gastritis and peptic ulcer from the ancient Greek period. In recent years, mast has drawn attention as it was reported to have a strong inhibiting effect on H. pylori in vitro experiment. The authors produced chewing gum containing mastic (1 mg/piece) and attempted to investigate whether mastic has a positive effect on H. pylori-induced gastritis.

대상 및 방법: 대상은 임상시험 지원자로 하였으며 UBT 결과 H. pylori 감염이 확인되고 상부위장관 내시경검사 및 조직검사를 통하여 H. pylori성 위염이 확인된 48명이었다. Mastic을 함유한 추잉껌과 mastic이 함유되지 않은 일반 껌(placebo)은 이중 맹검법에 의하여 연령과 성별을 맞추어 무작위로 나눈 2군에게 90일 간 투여되었다. 껌은 각 군마다 하루 3회 식전 15분씩 씹도 록 하였으며 연구의 순응도를 높이기 위하여 개별 전화 연락을 통하여 독려하였다. 각 군은 시험 전, 복용 30일, 복용 90일 후의 3차례에 걸쳐 13C 요소호기검사와 상부 위장관 내시경 및 조직검사를 시행받았다. 위전정부의 생검조직은 신속요소분해효소 검사와 조직학적 검사에 이용되었고 updated Sydney System에 의하여 위염 점수를 매겼다. 15명의 H. pylori 음성 지원자들은 껌을 주지 않고 시험 전, 30일, 90일 후에 동일한 검사를 하여 대조군으로 비교하였다.

**Subjects and Methods**: The subjects of this study were 48 volunteers for clinical trial who were found to have H. pylori infection from UBT and confirmed with H. pylori-induced gastritis through upper gastrointestinal tract endoscopy and biopsy. Chewing gum containing mastic and ordinary gum without mastic (placebo) were administered to 2 groups, who were randomly divided by a double blind method considering their age and gender, for 90 days. Participants of each group were advised to chew gum 3 times a day before meals for 15 minutes, and individually contacted by phone to be encouraged for a better study compliance. Each group was administered 13C UBT, upper gastrointestinal endoscopy and biopsy for 3 times: before the trial, 30 day after treatment, and 90 days after treatment. The biopsy specimen on the gastric antrum was used for RUT and histological examination, and gastritis was scored according to the Updated Sydney System. Fifteen volunteers with H. pylori negative, as a control group, were not given gum and had the same examinations with other groups before the trial, 30 days after treatment and 90 days after treatment.

결과: 모든 대상자의 임상시험 순응도는 90%이상으로 조사되었다. Mastic이 함유된 껌을 씹은 군에서는 복용 90일 후 13C(‰)값이 시험 전이나 복용 30일 후에 비하여 의미 있게 감소하였다(각각 p=0.033, p=0.034). Mastic 껌은 복용 90일 후 위염 활성도가 2.3±0.5로 시험 전의 2.8± 0.4에 비교하여 의미 있는 호전을 보였다(p=0.004). 그러나 mastic이 함유되지 않은 껌을 씹은 군에서는 투여 기간에 관계없이 13C(‰)값과 위염 활성도에서 차이가 없었다.

Results: The compliance of all the subjects was more than 90%. In the group treated with gum containing mastic, the 13C(‰) value after 90 days of treatment significantly decreased compared to that before the trial and after 30 days of treatment (p = 0.033, p = 0.034, respectively).Gastritis activity after 90 days of treatment with mastic gum was 2.3 ± 0.5, a significant improvement compared to 2.8 ± 0.4 before the trial (p = 0.004). However, in the group treated with gum without mastic, no difference was found in the 13C(‰) value and gastritis activity regardless of treatment period.

결론: Mastic 함유 껌은 H. pylori성 위염에서 H. pylori 밀도를 감소시키고 위염을 호전시키는 효과가 있었으며 H. pylori를 억제하기 위한 새로운 보조 식품으로 이용될 수 있다.

Conclusion: Mastic gum haㅇ an effect in reducing the density of H. pylori in H. pylori-induced gastritis and improving gastritis, and could be used as novel complementary food to inhibit H. pylori.

색인단어: Mastic, 추잉껌, Helicobacter pylori, 위염, 임상시험

Key words: Mastic, Chewing gum, Helicobacter pylori, Gastritis, Clinical trial

참 고 문 헌

REFERENCES