

## 위염환자에서 글립타이드 정(Sulglycotide 200 mg)의 치료 효과: 이중 눈가림, 무작위 배정, 비교약 대조, 다기관 임상시험

문정섭, 박수현<sup>1</sup>, 박종재<sup>2</sup>, 이상우<sup>3</sup>, 이동호<sup>4</sup>, 이용찬<sup>5</sup>, 정훈용<sup>6</sup>, 김재규<sup>7</sup>, 이오영<sup>8</sup>, 김재준<sup>9</sup>

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 내과학교실<sup>1</sup>, 고려대학교 의과대학 구로병원 내과학교실<sup>2</sup>, 고려대학교 의과대학 안산병원 내과학교실<sup>3</sup>, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과학교실<sup>4</sup>, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과학교실<sup>5</sup>, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실<sup>6</sup>, 중앙대학교 의과대학 내과학교실<sup>7</sup>, 한양대학교 의과대학 내과학교실<sup>8</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실<sup>9</sup>

### Therapeutic Efficacy of Gliptide (Sulglycotide 200 mg): A Double Blinded, Randomized, Active Drug Comparative, Multicenter Study

Jeong Seop Moon, Soo Heon Park<sup>1</sup>, Jong-Jae Park<sup>2</sup>, Sang Woo Lee<sup>3</sup>, Dong Ho Lee<sup>4</sup>, Yong Chan Lee<sup>5</sup>, Hwoon-Yong Jung<sup>6</sup>, Jae Gyu Kim<sup>7</sup>, Oh Young Lee<sup>8</sup>, Jae J Kim<sup>9</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Guro Hospital, Korea University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Ansan Hospital, Korea University College of Medicine<sup>3</sup>, Ansan, Seoul National University Bundang Hospital<sup>4</sup>, Seongnam, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine<sup>5</sup>, Seoul, Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center<sup>6</sup>, Seoul, Chung-Ang University College of Medicine<sup>7</sup>, Seoul, Hanyang University College of Medicine<sup>8</sup>, Seoul, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine<sup>9</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Sulglycotide is a non-systemic drug, used in the treatment of peptic ulcer and gastritis. The aim of this study was to assess the therapeutic effect and safety of Gliptide (sulglycotide 200 mg) in comparison with Mucosta (rebamipide 100 mg) for treatment of gastritis.

**Materials and Methods:** Two hundred and three symptomatic patients with erosive gastritis at endoscopy were randomized to receive sulglycotide or rebamipide for four weeks. Therapeutic effects of the drugs for gastritis were evaluated by follow up endoscopic scoring systems and clinical symptoms. We also sought possible adverse effects of the two drugs.

**Results:** Gliptide (sulglycotide) and Mucosta (rebamipide) treatment in symptomatic gastritis resulted in endoscopic improvement rates of gastritis by 52.0%, 60.6% in intention-to-treat (ITT) analysis, 53.4%, 61.1% in per protocol (PP) analysis, which means therapeutic effects was not different between the two groups. The symptom improvement rates in the sulglycotide and rebamipide treated group were 57.3%, 57.5% in ITT analysis, 54.7%, 58.8% in PP analysis, which mean statistically no significant difference between the two groups. Endoscopic findings such as cure rates of erosion, edema, improvement rates of redness, hemorrhage were not significantly different between the two groups. No statistical significant differences were observed for adverse events between the two groups. The results of 95% CIs for the difference in endoscopic improvement rate and symptom improvement rate met the criteria for the non-inferiority of sulglycotide to rebamipide.

**Conclusions:** These results demonstrate that Gliptide (sulglycotide) was not inferior to Mucosta (rebamipide) for endoscopic and symptomatic improvements for symptomatic erosive gastritis. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2013;13:173-181)

**Key Words:** Sulglycotide; Gastritis

## 서 론

우리나라 건강검진 수진자에서 속쓰림, 소화불량, 상복부

동통이나 소화불량 등의 상부 위장관 증상은 51.6%로 외국 성인의 10~40%보다 흔하다.<sup>1</sup> 또한 우리나라에서 내시경에서 보이는 위염은 건강검진 수진자의 81.7%,<sup>2</sup> 85.9%<sup>1</sup>로 나타날 만큼 흔하다. 위염(gastritis)은 위 내시경 검사 또는 위 점막 조직검사에서의 염증을 뜻하며 시기적으로 급성과 만성으로 분류한다. 급성 위염은 특징적인 내시경 소견을 보이나 만성 위염은 아직까지 병인이 확실하지 않아 여러 분류가 이용되고 있는 실정이다. 위 점막은 공격인자와 방어인자의 균형에 의해 조직 구조와 기능이 유지되고 있으며 상대적으로 공격인자가 증가하거나 방

Received: July 7, 2013 Accepted: August 5, 2013

**Corresponding author:** Jae J Kim  
Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: jjkim@skku.edu  
This study was supported by Samil Pharm. Co., Ltd.

Copyright © 2013 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.

어인자가 감소하면 위 점막의 손상이 발생하여 위염이나 위궤양이 발생한다.<sup>3</sup> 위염 치료제는 크게 공격인자 억제제와 방어인자 증강제로 나누어 볼 수 있다. 방어인자 증강제에는 현재 여러 약제가 개발되어있으나 sulglycotide는 돼지 십이지장에서 추출하여 정제, 황산화 과정을 거친 당펩타이드로서 인체 점액과 구성이 유사하여 위 점막 보호작용을 한다.<sup>4</sup> 국내에서 위염 환자를 대상으로 시행한 sulglycotide 치료 효과에 대해서 여러 연구<sup>4-6</sup>가 있으나 sulglycotide와 rebamipide를 비교한 이중 눈가림 연구는 아직 없었다. 따라서 본 연구는 내시경적 위염에서 이중 눈가림으로 rebamipide를 비교하여 sulglycotide의 위내시경 검사 유효율을 1차 유용성으로 평가하였으며 미란 완치율, 부종 완치율, 발적 유효율, 출혈 유효율 등의 위내시경 소견과 자각증상 개선을 등을 2차 유용성으로 평가하였다. 또한 약물의 이상반응과 안전성을 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2011년 12월부터 2012년 4월까지 국내 10개 대학병원에서 상부위장관 내시경검사상 위에 미란이 확인된 위염 환자로, 증상이 있어 내과적 치료를 필요로 하는 만 20세 이상, 75세 이하의 환자를 대상으로 하였다. 내시경은 동일 기관에서 시행한 결과만을 인정하였고 내시경 검사 7일 이내에 시험약을 투여하였다. 제외 기준은 임신부, 수유부, 피임을 하지 않은 가임기 여성, 반흔을 제외한 활동기, 치유기 소화성 궤양 및 역류성 식도염 환자, 과거 위산분비 억제수술 또는 위, 식도 수술을 받은 g 환자, 갈락토오스 불내성, 유당분해효소 결핍증 또는 포도당 갈락토오스 흡수장애 등의 유전질환자, 시험약 투여 2주 이내에 H2 수용체 차단제, 항콜린제, 가스트린 수용체 길항제, 프로스타글란딘 제제, 양성자 펌프 억제제, 위점막 보호제, 기타 위염 치료제 복용자, 시험 기간 동안 비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug), 부신피질호르몬제, aspirin 복용 예정자(단, aspirin 100 mg 이하, corticosteroid, clopidogrel을 검사 이전부터 지속적으로 복용한 자는 복용을 허용), 시험약과 대조약 알레르기 과거력, 간, 신장, 심혈관, 소화기, 호흡기, 내분비, 중추신경 질환자, 약물 남용자 또는 기왕력자, 정신 질환자 또는 기왕력자, 약성종양 병력자(소화기 이외 종양은 치료 5년 경과 시 허용), 혈전 환자나 소비성 응고장애 환자, AST, ALT, total bilirubin, creatinine이 정상치의 2배 이상인 자, 임상시험 30일 이내 다른 임상시험 약을 투여받은 자, 기타 임상시험 책임자가 임상시험의 결과 평가에 영향을 미칠 수 있다고 판단한 자 등이다.

### 2. 방법

본 임상시험은 참여 10개 기관의 임상시험 심사위원회의 기준에 따른 승인 하에 시행되었다(SIT-2011-242). 시험 참여에 동의한 자를 대상으로 대상자 선정에 적합하고 제외 기준에 해당되지 않는 경우 상부 위장관 내시경 검사를 시행하였고 위에서 반드시 미란이 확인되고 출혈, 발적, 부종 등의 위 점막 병변이 있는 급성 또는 만성 위염 환자가 대상이 되어 이중 눈가림, 무작위 배정, 비교약 대조 연구를 시행하였다. 임상시험약 글립타이드 정(sulglycotide 200 mg; Samil Co., Ltd., Ansan, Korea)과 대조약 무코스타 정(rebamipide 100 mg; Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Hwaseong, Korea)은 4주간 1일 3회 식전 최소 30분 전 공복에 복용하였으며 이중 눈가림을 위해 글립타이드 정 투여군은 글립타이드 정(sulglycotide 200 mg)과 무코스타 정의 위약을, 무코스타 정 투여군은 무코스타 정(rebamipide 100 mg)과 글립타이드 정의 위약을 투여 받았고 위약과 시험약은 정제 크기와 색상, 포장방법 등을 모두 동일하게 설계하여 제조되었다. 약물에 대한 유효성 평가는 투약 기간 28일 이후 ±4일 이내에 1차와 2차로 나누어 분석하였다. 1차 유효성 평가 지표는 위내시경 검사 유효율을, 2차 유효성 평가 지표는 기타 위내시경 소견(미란 완치율, 부종 완치율, 발적 유효율, 출혈 유효율)과 자각증상 개선을 등을 이용하였다. 또한 약물 안전성을 평가하였으며 여기에는 환자, 연구자에 의해 관찰된 이상반응과 활력징후, 신체검사, 실험실 검사 항목이 포함되었다.

#### 1) 1차 유효성 평가

(1) 위내시경 검사 유효율: 위내시경 검사 유효율을 구하기 위해 먼저 위에서 관찰되는 미란의 개수에 따라 grade 점수를 구하였다. 미란 개수에 따라 없음은 1점(normal), 1~2개는 2점(mild), 3~5개는 3점(moderate), 6개 이상은 4점(severe)으로 정하였다. 시험약 치료 후 위 미란 개수가 50% 이상으로 grade 점수가 감소된 경우를 유효증례로 판정하였다. 즉 투여 전, 후 grade 점수의 변화가 4→2, 4→1, 3→1, 2→1인 경우를 유효증례로 하였고, 4→4, 4→3, 3→3, 3→2, 2→2, 악화된 경우는 무효증례로 하였다. 위내시경 검사 유효율은 시험약 투여 전과 비교하여 50% 이상 grade 점수가 감소한 피험자만을 유효 증례로 판정하여 다음과 같이 구하였다.

$$\text{위내시경 검사 유효율(\%)} = \frac{\text{유효 증례수}}{\text{대상 증례수}} \times 100$$

약물 투여 전과 후에 위내시경 검사를 실시하여 구한 유효율을 시험약과 비교약 치료군 간에 비교 분석하여, 두 유효율의 차이에 대한 단측 95% 신뢰구간을 이용하여 비열등성 검정을 시행하였다.

2) 2차 유효성 평가

시험약 투여 전과 후에 위내시경 검사를 실시하여 미란 완치율, 부종 완치율, 발적 유효율, 출혈 유효율을 평가하였으며 자각증상 설문지 평가에 따른 자각증상 점수 개선율이 시험약과 비교약 치료군 간에 차이가 있는지 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하여 95% 신뢰구간을 제시하였다.

(1) 위내시경 미란 완치율: 위에서 관찰되는 미란의 개수에 따라 1차 유효성 평가와 같은 방법으로 grade 점수를 먼저 구하였다. 약물 투여 전, 후 미란 grade의 변화가 4→1, 3→1, 2→1인 경우를 완치 증례로 하였다. 다음에 따라 위내시경 미란 완치율을 구하였다.

$$\text{위내시경 미란 완치율(\%)} = \frac{\text{완치 증례수}}{\text{대상 증례수}} \times 100$$

(2) 위내시경 부종 완치율: 약물 투여 전, 후 내시경 부종의 점수가 2점에서 1점으로 감소된 증례를 완치로 판정하여 부종 완치율을 구하였다. 부종 점수 2점은 점막이 다소 창백하고 백색조를 띠며 육각형 모양의 위소구가 현저해지고 약간의 융기를 보이는 경우이며 1점은 이런 소견이 없는 경우이다. 위내시경 부종 완치율은 다음과 같다.

$$\text{위내시경 부종 유효율(\%)} = \frac{\text{완치 증례수}}{\text{대상 증례수}} \times 100$$

(3) 위내시경 발적 유효율: 약물 투여 전, 후 내시경 발적 점수가 50% 이상 감소한 증례를 유효로 판정하여 위내시경 발적 유효율을 구하였다. 발적 점수는 발적 없음 1점(none), 분명한 반상의 색조 변화 2점(mild), 좀 더 뚜렷하고 강한 반상의 색조 변화 3점(moderate), 쇠고기와 같이 붉은(beefy-red) 색조 변화 4점(severe) 등이다. 위내시경 발적 유효율은 다음과 같다.

$$\text{위내시경 발적 유효율(\%)} = \frac{\text{유효 증례수}}{\text{대상 증례수}} \times 100$$

(4) 위내시경 출혈 유효율: 약물 투여 전, 후 내시경 출혈의 점수가 50% 이상 감소한 증례를 판정하여 위내시경 출혈 유효율을 구하였다. 출혈 점수는 출혈 점막 없음 1점, 1개의 출혈 병변 2점, 2~5개의 출혈 병변 3점, 6~10개의 출혈 병변 4점, 11개 이상의 출혈 병변 또는 융합된 큰 출혈 병변 5점 등이다. 위내시경 출혈 유효율은 다음과 같다.

$$\text{위내시경 출혈 유효율(\%)} = \frac{\text{유효 증례수}}{\text{대상 증례수}} \times 100$$

(5) 자각증상 점수 개선율: 약물 투여 전, 후에 자각 증상 설

문지를 통하여 자각증상 점수를 측정하고 이를 토대로 자각증상 점수 개선율을 구하였다. 자각 증상은 상복부 통증, 속쓰림, 구역/메스꺼움, 구토, 복부 팽만감, 트림, 복부 불편감 등 총 7가지 항목에 대해 빈도(1~4점)와 증상의 정도(0~5점)를 점수화하여 총합으로 평가하였다. 소화기 자각 증상 개선도 판정은 약물 투여 전후를 비교하여 자각 증상이 악화된 경우를 aggravate, 0~25% 미만 개선을 unchanged, 25% 이상 50% 미만 개선을 moderate, 50% 이상 75% 미만 개선을 good, 75% 이상 개선을 excellent로 하였다. 이중 excellent, good 판정을 받은 피험자를 유효례로 판정하여 자각증상 점수 개선율을 구하였다.

$$\text{자각증상 점수 개선율(\%)} = \frac{\text{자각증상 개선 증례수}}{\text{대상 증례수}} \times 100$$

3) 안전성 평가

시험약의 안전성은 이상반응 발현율, 활력징후, 신체검사, 실험실 검사 항목을 평가하였다.

3. 통계분석

본 임상시험은 이중 눈가림, 무작위 배정, 비교약 대조 시험으로 설계되었고 시험약 치료가 비교약 치료보다 위내시경 검사 유효율이 낮지 않음을 증명하기 위한 비열등성 시험으로 설계되었다. 유효성 평가 분석은 per-protocol (PP)군을 주 분석군으로 하여 시행하고 추가적으로 intention-to-treat (ITT)군을 대상으로 시행하였다. 안전성 분석은 시험약을 한 번이라도 투여 받은 피험자를 대상으로 하였다.

1) 유효성 평가

1차 유효성 평가 변수인 위내시경 검사 유효율을 치료군 간에 비교 분석하고 주 분석군인 PP군 간의 두 유효율의 차이에 대해 즉 95% 신뢰구간을 이용하여 비열등성 검정을 시행하였다. (시험군 유효율-비교군 유효율)의 단측 95% 신뢰구간 하한치가 -20%보다 크면 시험약의 비열등성이 인정되는 것으로 하였다. 2차 유효성 평가 변수에 대해 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하여 95% 신뢰구간을 제시하였다.

2) 안전성 평가

안전성 평가와 관련하여 이상반응 발현율, 활력징후, 신체검사, 실험실 검사 항목을 평가하였다. 약물 투여 후 한 번 이상 이상반응을 경험한 피험자의 비율에 대하여 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 치료군 간에 비교하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

본 임상시험은 10개 기관에서 총 275명의 피험자가 스크리닝되었으며 이중 72명이 탈락하여 203명이 무작위 배정(시험약 글립타이드군 101명, 대조약 무코스타군 102명)되었다. 시험약을 복용하지 않은 1명을 제외한 202명이 치료를 하였으며 이중 임상시험을 완료한 피험자는 동의 철회 6명을 제외한 197명(ITT 분석 대상자)으로 시험군(글립타이드군) 98명, 대조군(무코스타군) 99명이었다. 이중 주요 위반에 해당하는 19명(병용금지 약물 복용 6명, 선정기준 위반 3명, 순응도 미달 8명, 순응도 미달과 병용약물 복용 2명)이 제외되어 178명의 피험자가 본 임상시험의 주 분석군인 PP 분석 대상군(시험군 88명, 대조군 90명)에 포함되었다. 본 연구에서 한 번이라도 약을 투여받은 202명이 안전성 분석 대상자군(시험군 100명, 대조군 102명)에 포함되었다. 각 투여군 간에 성별, 연령, 위염 유병기간, 과거 병력, 병용약제 유무, 미란 정도 및 자각 증상 점수는 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 유효성 평가

#### 1) 1차 유효성 평가

(1) 위내시경 검사 유효율: 본 임상시험의 주 유효성 평가 분석군인 PP 분석에서 일차 유효성 평가 변수인 미란의 위내시경 검사 유효율을 살펴보면, 글립타이드군은 53.4% (47/88명), 무코스타군은 61.1% (55/90명)이었다. 두 유효율의 차이는 -7.70%

이었으며, 이에 대한 단측 95% 신뢰구간은 -19.87, ∞로 신뢰구간 하한치가 비열등 한계치인 -20%보다 크므로 글립타이드군이 무코스타군에 비해 비열등함을 입증하였고 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.150$ ). ITT 분석에서 미란의 위내시경 검사 유효율은 글립타이드군 52.0% (51/98명), 무코스타군 60.6% (60/99명)이었다. 두 유효율의 차이는 -8.57%이었으며, 이에 대한 단측 95% 신뢰구간은 -20.15, ∞로 신뢰구간 하한치가 비열등 한계치인 -20%보다 작아 ITT 분석에서는 비열등하지 않았으나 두 군의 유효율에 차이가 있는지 95% 단측 검정으로 분석한 결과, 유효율에 있어 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.113$ , Fig. 1).

#### 2) 2차 유효성 평가

(1) 기타 위내시경 소견: 기타 위내시경 검사 소견으로 미란과 부종의 완치율, 발적과 출혈의 유효율을 평가하였다. 이들 각 변수의 비율이 두 군간 차이가 있는지 양측 검정을 실시한 결과 미란 완치율은 ITT 분석에서 글립타이드군 43.9% (43/98명), 무코스타군 53.5% (53/99명)으로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며( $P=0.175$ ), PP 분석에서도 글립타이드군 45.5% (40/88명), 무코스타군 53.3% (48/90명)으로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다( $P=0.293$ , Fig. 2). 부종 완치율은 ITT 분석에서 글립타이드군 79.0% (15/19명), 무코스타군 79.2% (19/24명)로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며( $P=1.000$ ), PP 분석에서도 글립타이드군 82.4% (14/17명), 무코스타군 86.4% (19/22명)으로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=1.000$ , Fig. 3). 발적 유효율은 ITT 분석에

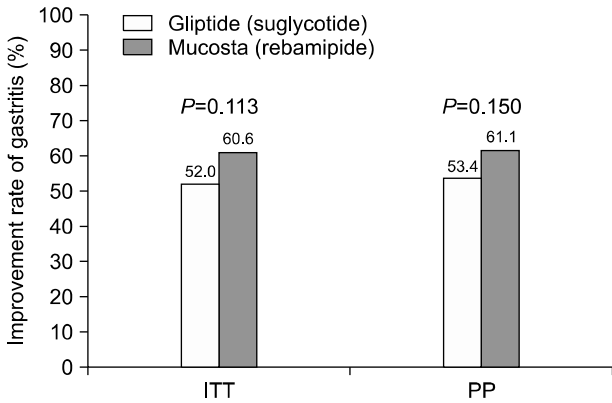
**Table 1.** Baseline Characteristics of the Patients (ITT=197)

Characteristic	Gliptide (n=98)	Mucosta (n=99)	Total (n=197)	P value
Sex				0.393 <sup>a</sup>
Male	30 (30.6)	36 (36.4)	66 (33.5)	
Female	68 (69.4)	63 (63.6)	131 (66.5)	
Age (yr)	50.0±11.5	49.8±13.3	49.9±12.4	0.923 <sup>b</sup>
Score of erosion				0.767 <sup>a</sup>
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Grade 2	40 (40.8)	45 (45.5)	85 (43.2)	
Grade 3	23 (23.5)	23 (23.2)	46 (23.4)	
Grade 4	35 (35.7)	31 (31.3)	66 (33.5)	
Grade	3.0±0.9	2.9±0.9	2.9±0.9	0.469 <sup>b</sup>
Systemic organic disease				0.165 <sup>a</sup>
Existence	58 (59.2)	68 (68.7)	126 (64.0)	
None	40 (40.8)	31 (31.3)	71 (36.0)	
Combined medication				0.397 <sup>a</sup>
Existence	31 (31.6)	37 (37.4)	68 (34.5)	
None	67 (68.4)	62 (62.6)	129 (65.5)	

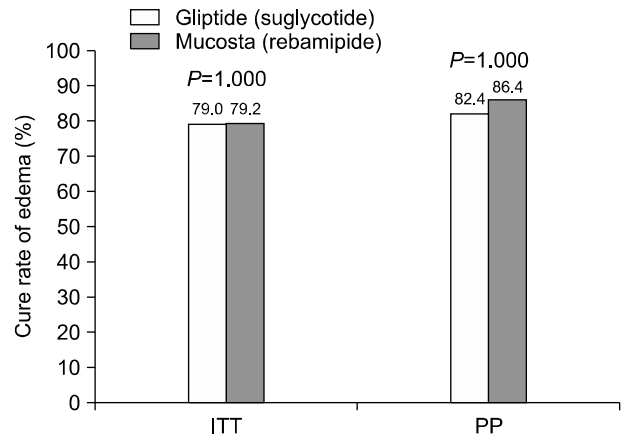
Values are presented as n (%) or mean±SD.

ITT, intention-to-treat.

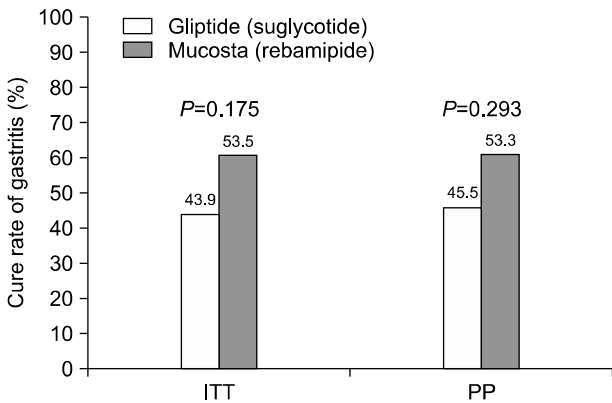
<sup>a</sup>Chi-square test, <sup>b</sup>unpaired t-test.



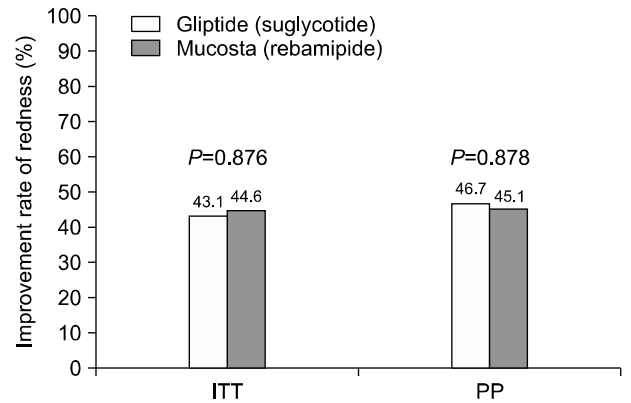
**Fig. 1.** Estimated improvement rates of erosive gastritis in intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis among patients treated with Gliptide and Mucosta for 4 weeks. There is no significant difference between both group in ITT and PP analysis.



**Fig. 3.** Estimated cure rates of edema in intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis among patients treated with Gliptide and Mucosta for 4 weeks. There is no significant difference between both groups in ITT and PP analysis.



**Fig. 2.** Estimated cure rates of erosive gastritis in intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis among patients treated with Gliptide and Mucosta for 4 weeks. There is no significant difference between both groups in ITT and PP analysis.



**Fig. 4.** Estimated improvement rates of redness in intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis among patients treated with Gliptide and Mucosta for 4 weeks. There is no significant difference between both groups in ITT and PP analysis.

서 글립타이드군 43.1% (22/51명), 무코스타군 44.6% (25/56명)으로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며( $P=0.876$ ), PP 분석에서도 글립타이드군 46.7% (21/45명), 무코스타군 45.1% (23/51명)으로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다( $P=0.878$ , Fig. 4). 출혈 유효율은 ITT 분석에서 글립타이드군 61.9% (13/21명), 무코스타군 60.0% (18/30명)으로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며( $P=0.891$ ), PP 분석에서도 글립타이드군 57.9% (11/19명), 무코스타군 59.3% (16/27명)으로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다( $P=0.926$ , Fig. 5).

(2) 자각 증상 점수 개선율: 자각 증상 점수 개선율은 ITT 분석에서 글립타이드군 57.3% (55/96명), 무코스타군 57.5% (54/94명)으로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며( $P=0.983$ ), PP 분석에서도 글립타이드군 54.7% (47/86명), 무

코스타군 58.8% (50/85명)으로 양 군 간에 유의한 차이는 없었다( $P=0.582$ , Fig. 6).

### 3. 비열등성 검정

시험약의 주 분석군인 PP 분석의 대조군에 대한 비열등성 검정에서, [시험군-대조군의 95% 신뢰구간 하한치는 비열등성 경계인  $-20%$  ( $\delta=0.2$ )를 초과하여 글립타이드군의 위내시경 검사 유효율과 자각 증상 점수 개선율, 발적 유효율이 무코스타군 대비 비열등함을 확인하였다(Table 2).

### 4. 안전성 평가

본 임상시험 기간 동안 중복 집계한 이상반응은 ITT 대상자 202명 가운데 22명에서 26건 발생하여 이상반응 발현 증례율

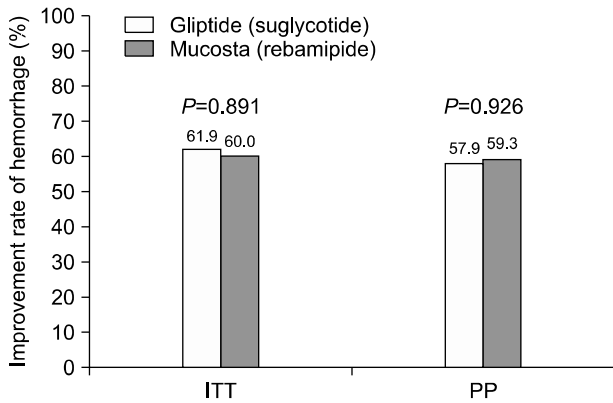


Fig. 5. Estimated improvement rates of hemorrhage in intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis among patients treated with Gliptide and Mucosta for 4 weeks. There is no significant difference between both groups in ITT and PP analysis.

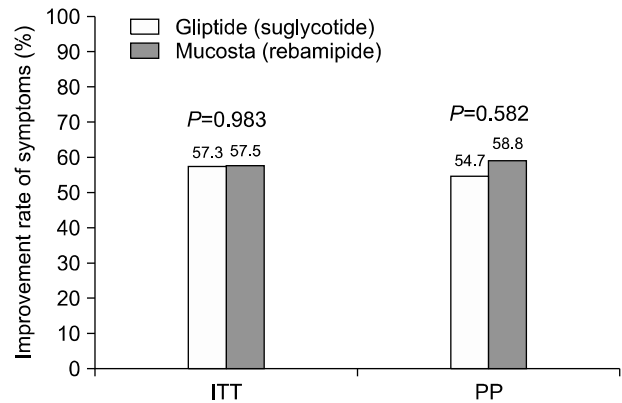


Fig. 6. Estimated improvement rates of individual symptoms in intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis among patients treated with Gliptide and Mucosta for 4 weeks. There is no significant difference between both groups in ITT and PP analysis.

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

	Gliptide	Mucosta	Gliptide-Mucosta
ITT analysis			
Improvement rate of erosion	52.0 (42.2, 61.9)	60.6 (51.0, 70.2)	-8.6 (-20.2, ∞)
Improvement rate of symptoms	57.9 (47.4, 67.2)	57.5 (47.5, 67.4)	-0.2 (-14.2, 13.9)
Cure rate of erosion	43.9 (34.1, 53.7)	53.5 (43.7, 63.4)	-9.7 (-23.6, 4.2)
Cure rate of edema	79.0 (60.6, 97.3)	79.2 (62.9, 95.4)	-0.2 (-24.7, 24.3)
Improvement rate of redness	43.1 (29.5, 56.7)	44.6 (31.6, 57.7)	-1.5 (-20.3, 17.3)
Improvement rate of hemorrhage	61.9 (41.1, 82.7)	60.0 (42.5, 77.5)	1.9 (-15.3, 29.1)
PP analysis			
Improvement rate of erosion	53.4 (43.0, 63.8)	61.1 (51.0, 71.2)	-7.7 (-19.9, ∞)
Improvement rate of symptoms	54.7 (44.1, 65.2)	58.8 (48.4, 69.3)	-4.2 (-19.0, 10.7)
Cure rate of erosion	45.5 (35.1, 55.9)	53.3 (43.0, 63.6)	-7.9 (-22.5, 6.8)
Cure rate of edema	82.4 (64.2, 100.0)	86.4 (72.0, 100.0)	-4.0 (-27.1, 19.1)
Improvement rate of redness	46.7 (32.1, 61.2)	45.1 (31.4, 58.8)	1.6 (-18.4, 21.5)
Improvement rate of hemorrhage	57.9 (35.7, 80.1)	59.3 (40.7, 77.8)	-1.4 (-30.3, 27.6)

Values are presented as percentage (95% CI).  
ITT, intention-to-treat; PP, per protocol.

은 10.9%, 발현 빈도율은 12.9%였다(Table 3). 이 중 중대한 이상 반응은 글립타이드군 1명에서 1건 발생하였으나 이는 교통사고로 인한 입원으로 본 임상시험과 관계가 없었다. 본 임상 시험과 관련된 중대한 이상반응으로 보고된 증례는 한 예도 없었다. 또한 본 임상시험과 관련이 의심되는 이상반응으로 각 군 간 비교에서 글립타이드군 2명의 환자에서 2건(복부팽만감, 설사)의 이상반응이 발생하였으며 무코스타군 2명의 환자에서 4 건(소화불량, 상복부불쾌감, 복부불쾌감, 구갈)의 이상반응이 나타나 양 군 간 이상반응 발현 증례율에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=1.000$ ).

## 고찰

위염(gastritis)은 위 점막 조직의 염증을 뜻하며 시기적으로 급성과 만성으로 분류한다. 급성 위염은 내시경 소견이 특징적 이나 만성위염은 아직까지 여러 분류가 이용되고 있다. 1947년 Schindler<sup>7</sup>는 위염을 급성과 만성으로 분류하고 만성위염을 표 재성 위염(superficial gastritis), 위축성 위염(atrophic gastritis), 비후성 위염(hypertrophic gastritis)으로 분류하였다. 1996 년 개정된 Sidney 분류법은 내시경 소견과 조직 소견을 종합한 일정한 체계를 이루어 현재 사용되고 있으나 기술이 복잡한 문 제가 있다.<sup>8</sup> 2005년 Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA)에서 위염 staging 시스템을 새로이 개발하였다. OLGA 시스템은 위의 위축성 변화가 위염 진행과 위암 발생의 예측

**Table 3.** Incidence of Adverse Events (ITT)

	Gliptide (n=100)		Mucosta (n=102)	
	All AEs	Related	All AEs	Related
Gastrointestinal disorders	4 (4.00), [4]	2 (2.00), [2]	2 (1.96), [4]	2 (1.96), [4]
Constipation	1 (1.00), [1]	-	-	-
Dyspepsia	-	-	1 (0.98), [1]	1 (0.98), [1]
Abdominal discomfort	-	-	1 (0.98), [1]	1 (0.98), [1]
Duodenal polyp	1 (1.00), [1]	-	-	-
Dry mouth	-	-	1 (0.98), [1]	1 (0.98), [1]
Epigastric discomfort	-	-	1 (0.98), [1]	1 (0.98), [1]
Abdominal distension	1 (1.00), [1]	1 (1.00), [1]	-	-
Diarrhea	1 (1.00), [1]	1 (1.00), [1]	-	-
Infections	3 (3.00), [3]	-	3 (2.94), [3]	-
Nasopharyngitis	3 (3.00), [3]	-	2 (1.96), [2]	-
Herpes simplex	-	-	1 (0.98), [1]	-
Skin disorders	1 (1.00), [2]	-	1 (0.98), [1]	-
Acne	-	-	1 (0.98), [1]	-
Rash	1 (1.00), [1]	-	-	-
Skin wrinkling	1 (1.00), [1]	-	-	-
Musculoskeletal disorders	1 (1.00), [1]	-	1 (0.98), [1]	-
Temporomandibular joint syndrome	-	-	1 (0.98), [1]	-
Arthralgia	1 (1.00), [1]	-	-	-
Reproductive system disorders	-	-	1 (0.98), [1]	-
Genital discharge	-	-	1 (0.98), [1]	-
Hepatobiliary disorders	-	-	1 (0.98), [1]	-
Hepatic steatosis	-	-	1 (0.98), [1]	-
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.00), [1]	-	-	-
Traffic accident	1 (1.00), [1]	-	-	-
Nervous system disorders	-	-	1 (0.98), [1]	-
Headache	-	-	1 (0.98), [1]	-
Respiratory disorders	-	-	1 (0.98), [1]	-
Cough	-	-	1 (0.98), [1]	-
Vascular disorders	-	-	1 (0.98), [1]	-
Varicose vein	-	-	1 (0.98), [1]	-
Urinary disorders	1 (1.00), [1]	-	-	-
Hematuria	1 (1.00), [1]	-	-	-
Total	11 (11.00), [12]	2 (2.00), [2]	12 (11.76), [14]	2 (2.00), [4]

Values are presented as n (%), [case].

ITT, intention to treat; AEs, adverse effects; Related, treatment related side effect; N, number of the patients; case, total number of adverse effect.

인자라는 지식에 근거하여 위 내시경 검사에서 총 5개의 조직 검사, 즉 oxyntic mucosa 전, 후 벽 각 1개, 전정부 점막 전, 후 벽 각 1개, 위각부 1개의 조직 검사를 시행하여 위축성 변화의 정도와 분포를 staging하는 것이다. OLGA 시스템은 간단하고 현미경 검사를 근거로 하여 검사자간 재현성이 높으며 위암 위험성을 미리 평가할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 점막근판을 포함하는 깊은 조직 검사가 필요하고, 초기 자가면역위염과 같은 위염을 무시할 수 있는 위험성이 있으며, 새로운 OLGA 시스템이 실제 위암의 진행을 어느 정도 예측하는지에 대한 추후 연구가 필요하다. 또한 많은 조직 검사에 따른 비용과 시간의 문제점이 있다.<sup>9</sup> Park 등<sup>1</sup>의 보고에서 2006년 우리나라 건

강검진 수진자의 내시경적 위염은 85.9%로 표재성 위염 31.3%, 위축성 위염 27.1%, 미란성 위염 23.7%, 장상피화생 위염 7.1%순이었다. 위염의 내시경 소견은 염증세포 침윤과 혈관 이상에 따른 위 점막의 변화가 육안적으로 나타나는 것으로 생각하지만 내시경 소견만으로 위염을 진단하는 것에 대한 내시경 소견과 조직검사의 일치율과 필요성에 대해 아직 논란이 많다.<sup>1</sup> 위 점막은 공격인자와 방어인자의 균형에 의해 조직 구조와 기능이 유지된다. 상대적으로 공격인자가 증가하거나 방어인자가 감소하면 위 점막 손상이 발생하며 먼저 점막 상피세포 손상이 일어나고 바로 치유되지 않으면 손상의 깊이가 증가하여 결국 궤양으로 진행한다. 공격인자에는 비스테로이드 소

염제, 알코올, *Helicobacter pylori*, 위산, 펩신, 담즙 등이 있으며 방어인자에는 점액, bicarbonate, 점막 혈류, 조직 재생 능력 등이 있다.<sup>5</sup> 위염 치료제는 크게 공격인자 억제제와 방어인자 증강제로 나누어 볼 수 있다. 1979년 Robert 등<sup>10</sup>이 동물 실험에서 프로스타글란딘을 경구 투여하거나 주사하면 위 점막의 손상, 괴사를 방지할 수 있다는 프로스타글란딘의 세포 보호(cytoprotection) 효과를 발표하였으며 이후 방어인자를 촉진시키는 많은 약제가 개발되었다. 방어인자 촉진 약제로 rebamipide, teprenone, ecabet sodium, misoprostol, eupatilin, cetraxace, tripotassium dicitrato bismuthate, sucralfate, troxipide, benexate betadex HCl 등 많은 약제가 개발되었다. Sulglycotide는 돼지 십이지장에서 추출하여 정제, 황산화 과정을 거친 당펩타이드로서 인체 점액과 구성이 유사하여 위 점막 보호작용을 한다.<sup>11</sup> Sulglycotide는 위장관으로 흡수되지 않고 위벽에 흡착하여 작용하므로 전신 부작용이 거의 없고 오랜 기간 투여해도 안전하다고 알려져 있다.<sup>5</sup> Sulglycotide 약리 작용 기전은 다양하게 알려져 있으며 위벽의 점액 보충, 위벽의 점액 및 bicarbonate 분비 증가,<sup>12</sup> 펩신 활성 감소,<sup>13</sup> 프로스타글란딘 E2 합성 촉진,<sup>14</sup> 위 점막 혈류량 증가,<sup>15</sup> 리소좀 막 안정화를 통한 세포보호,<sup>16</sup> 위 점막 세포주기 조절을 통한 염증치료<sup>17</sup> 등이 알려졌다. 또한 sulglycotide는 *H. pylori*의 위 손상을 억제하는 효과가 알려져 있는데 기전은 약제가 *H. pylori* 지질다당질(lipopolysaccharide)에 결합하여 *H. pylori*의 위점막 라미닌 부착을 억제하고<sup>18</sup> 위 상피세포 사멸에 관계하는 NOS-2, caspase-3 발현을 감소시키고 염증에 관여하는 전사인자(transcriptional factor)인 NF-kB의 핵 내 유입을 억제하고 이러한 신호전달에 따라 생성되는 염증성 cytokine 생성을 억제한다.<sup>19</sup> 또한 *H. pylori*에서 분비되는 단백질분해효소,<sup>20</sup> 지질분해효소,<sup>21</sup> 요소분해효소<sup>22</sup> 등의 억제 작용이 있다. 국내에서 시행된 위염 환자의 sulglycotide 효과에 대한 연구를 살펴보면 각각 rebamipide, teprenone, eupatilin과 비교한 연구가 있다. Jeong 등<sup>5</sup>은 sulglycotide와 rebamipide의 3주간 단일 눈가림 비교에서 내시경 완치율, 내시경 유효율, 자각증상 개선율 모두 유의한 차이가 없었으며 비열등 검정에서 sulglycotide 치료 효과가 rebamipide에 비해 비열등함을 증명하고 이상 반응도 유사, 경미하였다. 이 연구는 이중 눈가림이 아닌 단일 눈가림으로 위약 대조군 없이 진행되어 위약의 치료 효과를 배제할 수 없는 제한점이 있었다. Kim 등<sup>6</sup>은 sulglycotide와 eupatilin의 4주간 단일 눈가림 비교에서 내시경 완치율, 내시경 유효율, 자각증상 개선율 모두 유의한 차이가 없었으며 비열등 검정에서 sulglycotide 치료 효과가 eupatilin에 비해 비열등하였다. Choi 등<sup>4</sup>은 sulglycotide와 teprenone의 4주간 이중 눈가림 비교에서 내시경 완치율, 내시경 유효율, 자각증상 개선율, *H. pylori* 제

균을 모두에서 유의한 차이가 없었으며 비열등 검정에서 sulglycotide 치료 효과가 teprenone에 비해 비열등함을 증명하였다. 이 연구에서는 sulglycotide 치료에서 *H. pylori* 제거율을 측정하여 5.0~7.1%의 결과를 보였다. 또한 sulglycotide는 *H. pylori* 제거 치료를 위한 항생제의 최소억제농도를 감소시킨다는 시험관 실험 결과가 있으며<sup>23</sup> 앞으로 *H. pylori* 제거 치료에 sulglycotide를 추가하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 비교약으로 사용한 rebamipide는 방어 인자 증강제로 위 점막의 내인성 프로스타글란딘 생성을 자극하고 위 점액 당단백질을 증가시키고, 손상된 상피세포층의 이동(migration)과 분화를 자극하고, epidermal growth factor 표현을 증가시키고 활성 중성구에서 자유 산소 유리기(free oxygen radical) 생성을 억제시키는 작용에 의해 위 점막 병변을 예방하고 치유하는 효과가 알려졌다.<sup>24</sup> 본 연구에서 약제의 유효성 평가는 내시경 위염 정도와 자각증상을 지표로 평가하였다. 내시경상 위염 소견 중 미란은 관찰자간 차이가 적어 정량화가 가능하여 위염의 치유 정도를 객관적으로 알 수 있는 소견이다. 따라서 본 연구는 미란성 위염 환자를 연구 대상으로 하였으며 미란 개수에 따른 점수를 부여하여 위염 정도와 치유 정도를 객관적으로 평가하였다.<sup>25</sup> 본 연구는 내시경상 미란이 확인된 위염 환자를 대상으로 sulglycotide와 rebamipide를 처음으로 객관적으로 비교한 이중 눈가림, 무작위 배정, 비교약 대조, 다기관 연구라는 의미가 있다. 또한 약물에 대한 유효성 평가를 보다 자세하고 객관적으로 평가하기 위하여 위내시경 검사 유효율을 1차 지표로 그리고 추가로 위내시경 검사 미란 완치율, 부종 완치율, 발적 유효율, 출혈 유효율 등과 자각증상 개선율을 2차 지표로 추가 평가하였다. 또한 약물의 이상반응과 안전성을 평가하였다. 연구 결과 미란의 위내시경 검사 유효율은 주 평가 분석군인 PP 분석에서 글립타이드군 53.4%, 무코스타군 61.1%으로 글립타이드군이 무코스타군에 비해 비열등함을 입증하였고 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.150$ ). 이외의 위내시경 소견으로 미란과 부종의 완치율, 발적과 출혈의 유효율에 대하여 ITT 및 PP 분석 결과 글립타이드군, 무코스타군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 위염 치료에 있어 환자의 자각증상은 치료 효과를 입증하는 데 신뢰성 있는 지표가 아닌 것으로 알려졌다. 하지만 현재 임상 시험은 자각 증상의 개선을 평가 변수로 정해 시행하는 경우가 많다.<sup>26</sup> 본 연구에서 자각 증상 점수 개선율은 ITT 및 PP 분석 결과 글립타이드군, 무코스타군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 비열등성 검정에서도 글립타이드군의 위내시경 검사 유효율과 자각 증상 점수 개선율, 발적 유효율이 무코스타군 대비 비열등함을 확인하였다. 안전성 평가에서도 본 임상시험과 관련된 중대한 이상반응은 한 예도 없었으며 관련이 의심되는



이상반응은 글립타이드군 2건, 무코스타군 4건 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이상의 결과로 위염 치료제인 글립타이드 정의 유효성과 안전성을 객관적인 연구 결과로 확인할 수 있었다.

## REFERENCES

1. Park HK, Kim N, Lee SW, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. The distribution of endoscopic gastritis in 25,536 health check-up subjects in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:237-243.
2. Sung KC, Shim SC, Kim SH, et al. Esophagogastroduodenoscopic findings in 9,137 healthy subjects examined for the secondary prevention. *Korean J Gastrointest Endosc* 1998;18:161-168.
3. 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.
4. Choi KS, Jung HY, Park JJ, et al. Therapeutic efficacy of Gliptide<sup>®</sup> (Sulglycotide) on gastritis - a double blind, randomized, active drug comparative, multi-center, phase IV study. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2011;11:185-192.
5. Jeong JJ, Choi MG, Choi H, et al. Single blinded, randomized, active drug comparative, multi-center study to evaluate the therapeutic efficacy of Gliptide<sup>®</sup> tab (sulglycotide 200 mg) in gastritis patients; phase IV study. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35:125-132.
6. Kim JH, Yoon YH, Cho YS, et al. Therapeutic efficacy of Gliptide<sup>®</sup> (sulglycotide) on gastritis-a single blind, randomized, active drug comparative, multi-center, phase IV study. *Korean J Helicobacter Res Prac* 2005;5:233-239.
7. Schindler R. Gastritis. New York: Grune and Stratton, 1947.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
9. Jang SH, Kim KM. Assessment of gastritis using operative link for gastritis assessment system. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:20-24.
10. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hancher 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.
11. Chasseaud LF, Fry BJ, Siggers 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.
12. Guslandi M, Nannini D, Tittobello A. Effect of sulglycotide on gastric bicarbonate secretion in humans. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:683-685.
13. 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.
14. 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.
15. Guslandi M, Sorghi M, Tittobello A. Enhancement of gastric mucosal blood flow with sulglycotide. *Clin Ther* 1994;16:141-144; discussion 140.
16. Porta R, Niada R, Pescador R, Mantovani M, Prino G. Gastroprotection and lysosomal membrane stabilization by sulglycotide. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1079-1082.
17. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Gastric mucosal cell cycle regulation with ulcer healing by sulglycotide. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:873-877.
18. 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.
19. 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.
20. Piotrowski J, Slomiany A, Slomiany BL. Suppression of *Helicobacter pylori* protease activity towards growth factors by sulglycotide. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:345-351.
21. 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.
22. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Suppression of *Helicobacter pylori* urease activity by sucralfate and sulglycotide. *Biochem Mol Biol Int* 1997;42:155-161.
23. 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.
24. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998;43(9 Suppl):5S-13S.
25. 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.
26. Choi MG, Park SH, Kim SK, et al. Phase III Clinical Trial of Revaprazan (Revanex<sup>®</sup>) for Gastritis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:212-219.