김혜성 이사장 지·상·강·좌

2. 치매와 진지발리스(Oral– Brain Axis)

2022년 현재까지 입속세균의 영향 중 가장 실증적 데이터로 인과관계를 입증하고, 신약개발이라는 실용적 단계까지 가 있는 영역은 치매, 알츠하이머로 보입니다. 그간 제가 계속 지켜보고 있는 회사가 있었는데요, 바로 나스닥 상장 바이오회사인 코르텍심(Cortexyme)이란 회사입니다. 이 회사 연구진들은 2019년 초에 알츠하이머 연구에 한 획을 긋는 연구(Dominy, Lynch et al. 2019)를 발표하고, 이후 곧바로 나스닥에 상장해서 신약개발에 들어갔습니다.

이 회사가 낸 논문의 내용이나, 신약개발의 주제는 다름 아닌, 입속세균인 진지발리스(P. gingivalis)를 타겟팅한 항알츠하이머 약을 개발하는 겁니다. 이들의 연구에 의하면, 알츠하이머로 사망한 환자들의 뇌에서 진지발리스가 분비하는 효소인 진지페인(gingipain)이 발견됩니다. 또 이들은 동물실험을 통해 진지페인을 억제하는 신약후보물질로 인지기능이 개선되었음을 보고합니다. 이후 임상시험에 들어간 이 회사는 지난 2021년 11월 대규모 임상 2-3상 결과를 발표했는데, 내용을 요약하면 다음 세 가지입니다. (그림 2)

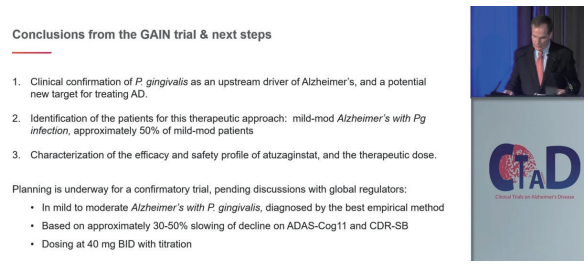


그림 2. 코르텍심은, 대규모 임상연구를 통해, 진지발리스 억제를 통해 인지기능감퇴가 50% 정도 지연될 수 있음을 보여주었다. https://www.youtube.com/watch?v=emplYWnb960&ab_channel=Cortexyme%2CInc.

1) 총 연구대상자 643명에 대해선, 진지발리스 타게팅 약이 임상적으로 유의할만한 차이를 보이지 않았다.

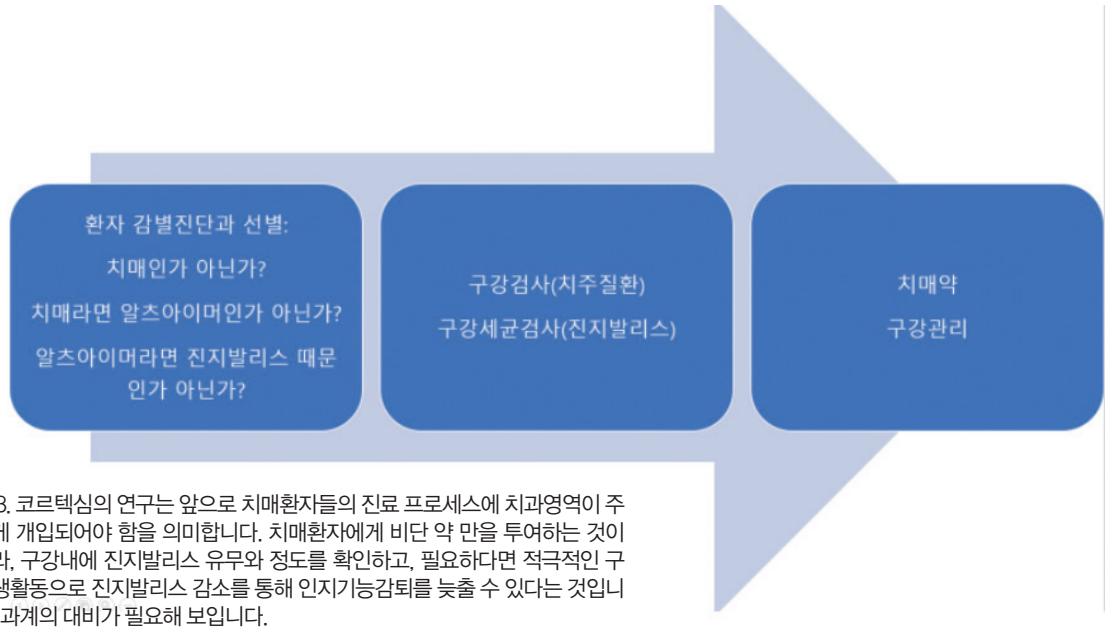


그림 3. 코르텍심의 연구는 앞으로 치매환자들의 진료 프로세스에 치과영역이 주요하게 개입되어야 함을 의미합니다. 치매환자에게 비단 약 만을 투여하는 것이 아니라, 구강내에 진지발리스 유무와 정도를 확인하고, 필요하다면 적극적인 구강위생활동으로 진지발리스 감소를 통해 인지기능감퇴를 늦출 수 있다는 것입니다. 치과계의 대비가 필요해 보입니다.

2) 하지만, 타액에서 진지발리스가 검출된 환자들 242명에 대해선, 48개월 동안 지켜본 결과 위약(placebo) 인지기능 감퇴가 50% 가까이 지연되었다.

3) 타액에서 진지발리스를 감소시켰더니, 인지기능 감퇴가 개선되었다.

이들의 시도에서 물론 1)처럼 전체적인 알츠하이머 환자에 대해선 통계적으로 유의한 결과가 나오지 않아 다수의 투자자가 실망한 모양입니다. 하지만, 치과계에 몸담고 있는 제가 보기엔 매우 고무적입니다. 두 가지 면에서입니다.

원인이 다양할 수밖에 없는 치매나 알츠하이머에 입속세균, 그 중에서도 진지발리스가 큰 영향을 준다는 것을 임상적으로 입증했다. 이른바, Oral-Brain Axis. 조금 더 포괄적으로 말하면, 오랫동안 알츠하이머 연구의 지배가설역할을 해 온, 아밀로이드 가설(amyloid hypothesis)에 입각한 신약개발이 모두 실패한 이후, 새로운 대안으로 등장한 알츠하이머 염증가설(inflammation hypothesis) (de Oliveira, Kucharska et al. 2021)의 실증적데이터를 확보했다.

알츠하이머 환자들을 선별해서, 입속세균검사를 통해 진지발리스 유무를 확인하고 진지발리스가 검출된 환자라면 치매치료시 반드시 구강위생, 입속세균관리가 포함되어야 함을 검증했다.

인지기능감퇴를 50% 방어했다는 것은, 현재까지 마땅한 치매약이 없는 상황에서 매우 고무적인 일이 아닐 수 없습니다. 게다가 신약의 투여만이 아닌 좀 더 적극적인 구강관리를 한다면, 치매나 알츠하이머의 개선에 좋은 돌파구를 찾을 수 있다는 겁니다. 치과계가 이런 상황의 흐름에 좀 더 미리 대비하고 나서야 하지 않을까 하는 바램이 듭니다.



김혜성 이사장
· 사과나무의료재단 이사장
· 구강세균관리포럼 운영위원